

Richtlijn

Behandeling systemische AL-amyloïdose

Volledige titel: Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van Amyloïd Light Chain amyloïdose

Initiatiefnemer: Myeloomwerkgroep HOVON

Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie

Autorisatiedatum: 09-09-2020

Samenstelling werkgroep AL-amyloïdose:

Prof Dr MC Minnema, Dr A Broijl, Dr W Roelofzen, Dr I Nijhof, Dr H Nienhuis, Dr. M. Oerlemans

Inhoudsopgave

I – Algemeen (uitgangspunten voor de richtlijn).....	5
Inleiding.....	5
Aanleiding	6
Doel en doelgroep.....	6
Kwaliteitsindicatoren	6
Strenght-of-Recommendation Taxonomy (SORT) gradering.....	7
Uitgangsvragen	7
Referenties.....	8
II – Diagnostiek (uitgangsvraag 1)	9
Diagnostische criteria.....	9
Aanbevelingen	9
Onderbouwing	10
II-1 Aantonen en typering van amyloïd.....	10
II-2 In kaart brengen van het hematologische ziekteproces.....	11
II-3 In kaart brengen van de ernst en uitgebreidheid van orgaanmanifestaties	12
Tabellen en figuren	15
Referenties.....	18
III – Prognose (uitgangsvraag 2)	19
Aanbevelingen	19
Onderbouwing	19
III-1 Plasmacelkloon	19
III-2 Cardiale betrokkenheid.....	19
III-3 Cytogenetica	21
III-4 Hematologische respons tijdens behandeling.....	21
Tabellen en figuren	22
Referenties.....	24
IV – Definitie van hematologische en orgaanrespons (uitgangsvraag 3).....	26
Hematologische respons.....	26
Aanbevelingen	26
Onderbouwing	26
Orgaanrespons.....	26
Aanbevelingen	26

Onderbouwing	27
Tabellen en figuren	27
Referenties.....	29
V – Behandeling eerste lijn, intensieve therapie en autologe stamceltransplantatie (uitgangsvraag 4)	30
Aanbevelingen	30
Onderbouwing	30
V-1 Selectiecriteria voor HDM en ASCT	30
V-2 Stamcelmobilisatie	30
V-3 Autologe stamceltransplantatie.....	31
Tabellen en figuren	31
Referenties.....	33
VI – Behandeling eerste lijn, niet-intensief (uitgangsvraag 5)	35
Aanbevelingen	35
Onderbouwing	35
VI-1 Proteasoom inhibitor gebaseerde regimes.....	35
VI-2 Alkylerende middelen, in combinatie met steroïden	36
VI-3 IMiD gebaseerde regimes	36
VI-4 Hematologische respons tijdens en na behandeling	37
Tabellen en figuren	38
Referenties.....	39
VII – Tweede- en verdere lijnsbehandeling (uitgangsvraag 6)	41
Aanbevelingen	41
Onderbouwing	41
VII-1 IMiDs	41
VII-2 Proteasoomremmers	42
VII-3 Daratumumab	42
Tabellen en figuren	43
Referenties.....	44
VIII – Ondersteunende behandelingen (uitgangsvraag 7)	46
Aanbevelingen	46
Onderbouwing	46
VIII-1 Nefrotisch syndroom en nierfalen	46
VIII-2 Hartfalen en hartritmestoornissen	47

VIII-3	Neuropathie	48
VIII-4	Bloedingen	48
VIII-5	Darmklachten en voeding	48
VIII-6	Trombose profylaxe	48
VIII-7	Infectiepreventie	49
	Referenties	50
IX – Follow-up	51
	Aanbevelingen	51
	Onderbouwing	51
	Referenties	52
X - Organisatie van zorg	53
	Referenties	54
XI – Verantwoording	55
	Samenstelling richtlijnwerkgroep	55
	XI-I Inbreng patiënten perspectief	55
	XI-II Belangenverklaringen	55
	Werkwijze: procedure voor commentaar en autorisatie	56
	XI-III Implementatie	56
	XI-IV Procedure herziening	56
	XI-V Juridische betekenis	56
Bijlage A	- Afkortingenlijst	57
Bijlage B	- Therapie schema's	60
Bijlage C	- Informatie voor de huisarts	61
Bijlage D	- Patiënten verenigingen	62
	Stichting Amyloïdose Nederland/SAN	62
	Hematon	62
Referenties	63

I – Algemeen (uitgangspunten voor de richtlijn)

Inleiding

Amyloïd Light chain (AL)-amyloïdose is een verworven vorm van amyloïdose waarbij er amyloïd deposities in de organen ontstaan door productie van abnormale vrije lichte immunoglobulineketens door een klonale plasmacel of andere B-cel kloon. De onderliggende plasmacelkloon in het beenmerg is vaak klein met minder dan 10% plasmacellen. Ook de vrije lichte keten (VLK) waarde in het bloed is daarbij niet sterk verhoogd. De VLK is meestal van het lambda type (ongeveer 80%).

AL amyloïdose behoort tot de groep van kwaadaardige plasmacelziekten zoals Multipel Myeloom en plasmacel leukemie en moet behandeld worden met anti plasmacel gerichte therapie zoals beschreven in deze richtlijn.

De klonale VLK in het bloed ondergaan conformatieveranderingen vanuit een oligomere tussenfase en slaan daarna extracellulair neer, samen met glycosaminoglycanen en serum amyloïd P-component (SAP) in typische fibrillaire amyloïd aggregaten. Amyloïd fibrillen binden de kleurstof Congorood waarmee amyloïd depositie kan worden aangetoond in een biopt. Alleen wanneer het amyloïd dat aanwezig is in de organen functiestoornissen geeft, kan worden gesproken over de ziekte amyloïdose.¹

Behalve AL-amyloïdose zijn er nog 27 andere vormen van amyloïdose bekend waarvan de meeste erfelijk bepaald zijn en dus niet verworven.² Overige meer voorkomende vormen van amyloïdose zijn wild type Amyloïd Transthyretine (ATTR)-amyloïdose, erfelijke ATTR-amyloïdose en serum amyloïd A (AA)-amyloïdose. In Nederland is, net als in andere westerse landen, het subtype AL de meest voorkomende vorm van amyloïdose: ongeveer 70 tot 80% van de gediagnosticeerde amyloïdose patiënten valt binnen deze categorie.³

AL-amyloïdose bestaat als lokale vorm, maar vooral als systemische vorm met betrokkenheid van meerdere organen, zoals hart, nier, lever, maagdarms- en zenuwstelsel. De incidentie wordt geschat op 8 per miljoen persoonsjaren; dat betekent dat er in Nederland 136 nieuwe patiënten per jaar zouden zijn. Er is recent een registratie gestart via de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) die momenteel rond de 110 nieuwe patiënten per jaar met systemische AL-amyloïdose registreert. Omdat de ziekte langzaam ontstaat, met aspecifieke klachten in het begin, duurt het vaak lang voordat de diagnose wordt gesteld. In een recente analyse van Nederlandse data uit 2 grote centra tussen de jaren 2008 en 2016 was de mediane tijd van klachten gemeld bij arts tot aan diagnose 15 maanden.⁴ In een vragenlijst uitgezet door het Amyloïdose Research Consortium gericht op alle vormen van amyloïdose bleek dat ongeveer de helft van de patiënten 4 of meer specialisten bezocht, voordat de diagnose gesteld kon worden.⁵

De prognose is sterk afhankelijk van de fitheid van de patiënt en de mate van betrokkenheid van het hart. In de eerder genoemde Nederlandse data-analyse was de gemiddelde overleving 4.4 jaar, maar kan variëren van enkele maanden tot >10 jaar.⁴

De behandeling van AL-amyloïdose is gericht op reductie van het precursoreiwit: de VLK. Dit gebeurt door middel van chemotherapie gericht op de onderliggende plasmacelkloon. Door de orgaanfunctiestoornissen bij patiënten met AL-amyloïdose worden behandelingen zoals toegepast bij het Multipel Myeloom (MM) vaak slechter verdragen en moeten ze worden aangepast. Ook autologe stamceltransplantatie (ASCT) kan slechts bij 20% van de patiënten worden ingezet.⁴

In verband met de orgaanbetrokkenheid van hart (80% van de patiënten) en nier (70%), waarvoor expertise buiten de hematologie nodig is, maar ook voor voeding en leefstijl-adviezen, is aanvullende ondersteunende zorg zeer belangrijk. Door de zeldzaamheid en complexiteit van de ziekte en de behandeling is het belangrijk om de zorg voor amyloïdose patiënten te concentreren in centra waar voldoende ervaring en expertise is met de ziekte en de behandeling.

Aanleiding

De behandeling van AL-amyloïdose is complex en door de komst van nieuwe geneesmiddelen en publicaties aan verandering onderhevig. Naar aanleiding van de eerder gepubliceerde behandelingsrichtlijn uit 2013 is daarom vanuit de HOVON werkgroep Multipel Myeloom een nieuwe werkgroep gevormd met als doel de huidige stand van kennis over de behandeling van AL-amyloïdose in een evidence based richtlijn te verwerken.

Doel en doelgroep

Doel

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van de diagnostiek, behandeling en follow-up van AL-amyloïdose bij volwassenen. Voorafgaand aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. De uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn.

De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te zijn. De richtlijn is bedoeld om aanbevelingen te geven en tracht een betere uniformiteit van behandeling te bewerkstelligen. Uiteindelijk zou dit tot een betere kwaliteit van zorg en betere overleving van amyloïdose patiënten in Nederland kunnen leiden. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. Het niveau van bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten en ondersteuning bieden bij het proces van 'shared decision making'. De richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten informatiemateriaal.

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met AL-amyloïdose, zoals internist-hematologen, en internisten-nefrologen, maar ook algemeen internisten, pathologen, nucleair radiologen, cardiologen, neurologen, maag-darm-leverartsen, longartsen, revalidatieartsen, verpleegkundigen, diëtisten en fysiotherapeuten.

Kwaliteitsindicatoren

1. Kwaliteitsindicator diagnostisch proces
Voor start van de behandeling van AL-amyloïdose is er een cardiale prognostische risico score gedaan
2. Kwaliteitsindicator behandeling
Tijdens de behandeling wordt de hematologische respons vervolgd met VLK metingen

Strenght-of-Recommendation Taxonomy (SORT) gradering

Zoals beschreven in het artikel van Meijer E., *et al*⁶ is voor de richtlijn gekozen voor SORT gradering.

Code	Definitie
A	Consistent, goede kwaliteit patiënt georiënteerd bewijs
B	Inconsistent of beperkte kwaliteit patiënt georiënteerd bewijs
C	Consensus, zieke georiënteerd bewijs, gewoon in praktijk, expert mening, case studies

Patiënt georiënteerd bewijs meet uitkomsten belangrijk voor de patiënt; morbiditeit, mortaliteit, verbetering klachten, kostenreductie en kwaliteit van leven. Zieke georiënteerd bewijs meet surrogaat eindpunten die al dan niet verbeteringen in patiënten uitkomsten reflecteren.

Uitgangsvragen

1. Hoe wordt de diagnose AL-amyloïdose gesteld en de multisysteemziekte in kaart gebracht?
2. Welke factoren zijn belangrijk voor de prognose van patiënten met systemische AL- amyloïdose?
3. Hoe zijn de hematologische respons en orgaanrespons gedefinieerd en op welke manier moeten deze worden toegepast?
4. Welke patiënten komen in aanmerking voor intensieve chemotherapie en hoe wordt deze toegepast?
5. Wat is het voorkeursschema voor eerstelijnsbehandeling en welke alternatieve therapieschema's zijn er?
6. Wat zijn de mogelijkheden voor tweedelijnsbehandeling en verder, en wanneer moet deze starten?
7. Wat zijn belangrijke aspecten in de ondersteunende zorg met betrekking tot de nieren, het hart, het zenuwstelsel en het maagdarmsstelsel, en preventie van bloedingen, trombose en infecties?
8. Hoe moet de follow-up van patiënten met AL-amyloïdose verlopen?

Referenties

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641-54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23(4):209-13. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986 [published Online First: 2016/11/26]
3. 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(2):488-93.
4. Rutten KHG, Raymakers RAP, Hazenberg BPC, et al. Haematological response and overall survival in two consecutive Dutch patient cohorts with AL amyloidosis diagnosed between 2008 and 2016. *Amyloid* 2018:1-7. doi: 10.1080/13506129.2018.1536043
5. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;32(10):920-8. doi: 10.1007/s12325-015-0250-0 [published Online First: 2015/10/27]
6. Meijer E, Jacobs EMG, Klein SK, et al. Ontwikkeling en implementatie van richtlijnen inclusief kwaliteitsindicatoren voor het specialisme hematologie. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2015;12(3):110-16. doi:

II – Diagnostiek (uitgangsvraag 1)

Deze richtlijn geeft een beknopt overzicht van de diagnostiek van alleen AL-amyloïdose, voor andere vormen van amyloïdose is deze richtlijn niet bedoeld. De meest voorkomende betrokken organen bij de ziekte zijn hart, nieren, zenuwstelsel, maagdarmsstelsel, lever (en milt), soft tissue (tong, vaten, spieren etc.) en zeldzaam longen. Zie tabel 2 voor de verschillende orgaanaspecten van de ziekte. De basis voor dit specifieke orgaanotropisme is niet goed bekend.

De volgende (combinaties van) symptomen worden frequent gezien bij (AL)-amyloïdose en moeten bij aanwezigheid van een afwijkende VLK-ratio of M-proteïne aanleiding geven tot verder onderzoek op korte termijn:

- Proteïnurie (niet zijnde Bence Jones), nefrotisch syndroom met of zonder nierinsufficiëntie
- Restrictieve cardiomyopathie zich uitend in decompensatio cordis, ritme- en/of geleidingsstoornissen.
- Neuropathie, waaronder polyneuropathie en/of autonome neuropathie (zich uitend in o.a. orthostatische hypotensie en gastro-intestinale klachten) en carpaal tunnelsyndroom
- Macroglossie, periorbitale hematomen (Raccoon eyes), huidbloedingen hals ⁷
- Onbegrepen klachten van diarree/obstipatie en/of gewichtsverlies
- Onverklaarde organomegalie

Diagnostische criteria

De diagnose AL-amyloïdose wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van een plasmaceldyscrasie en in een histologisch biopt aangetoond amyloïd, dat getypeerd is als AL-amyloïd. Het percentage plasmacellen is daarbij niet van belang, dit in tegenstelling tot het verschil in monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS) en MM waarbij een grens van 10% plasmacelinfiltratie in het beenmerg wordt aangehouden.

De diagnostische criteria voor systemische AL-amyloïdose zijn recent beschreven door de Internationale Myeloom Werkgroep (IMWG), zie tabel 1, op basis van 4 punten waar allen aan moet worden voldaan.⁸ De aanwezigheid van door amyloïdose veroorzaakte orgaanschade (zoals aan hart, lever, zenuwstelsel en gastro-intestinaal) is het startpunt.

Aanbevelingen

		SORT grade
1	Bij elke patiënt met een eerste analyse M-proteïne en/of afwijkende VLK-ratio bij verdenking MGUS of smoldering MM is het aanbevolen bij anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek aandacht te hebben voor amyloïdose-specifieke punten en de analyse uit te breiden met electrocardiogram (ECG), urinesediment voor eiwit, en in bloedonderzoek N-terminaal-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) of BNP	C
2	Een buikvetbiopsie is een goede eerste screeningsmethode op de aanwezigheid van amyloïd	A
3	De Congoroodkleuring is de gouden standaard voor het aantonen van amyloïd	A

4	Wanneer amyloïd is gevonden, zal het moeten worden getypeerd voor de belangrijkste subtypes AL, AA en ATTR	A
5	De aanwezigheid van een M-proteïne of een verhoogde VLK bij aangetoond amyloïd is <u>niet</u> voldoende om te concluderen dat er sprake is van AL-amyloïdose	A
6	In het geval van een amyloïd cardiomyopathie kan een skeletscintigrafie met 99mTc-HDP, -DPD of -PYP behulpzaam zijn bij het nader classificeren van het amyloïd	A
7	Evaluatie van de onderliggende plasmaceldyscrasie bestaat uit een beenmergbiopsie en -aspiraats met immunohistochemische kleuringen, flowcytometrische analyse en cytogenetisch onderzoek	C
8	Het in kaart brengen van alle orgaanmanifestaties is van belang voor het inschatten van de prognose, het maken van keuzes in de behandeling en als uitgangssituatie voor het beoordelen van de orgaanrespons op de ingezette behandeling	A

Onderbouwing

Het doel van vroegdiagnostiek is om patiënten met AL-amyloïdose te diagnosticeren in een fase waarbij behandeling met chemotherapie nog mogelijk is.⁹ De kwaliteit van leven en prognose van patiënten wordt sterk beïnvloed door tijdige diagnose. Het risico van vroegdiagnostiek is overdiagnostiek bij patiënten die uiteindelijk geen amyloïdose blijken te hebben, zoals bijvoorbeeld biopsieën met pijn en een bloedingsrisico voor de patiënt.

II-1 Aantonen en typering van amyloïd

II-1.1 Aantonen van amyloïd

Op een weefselbiopsie dient een Congoroodkleuring te worden verricht en het biopsie moet systematisch worden nagekeken met een microscoop met een krachtige lichtbron en polarisatiefilter. Het amyloïd kleurt rood aan en toont bij gebruik van gepolariseerd licht een karakteristiek appelgroen dubbelbrekingseffect. Een andere manier om amyloïd fibrillen zichtbaar te maken is met elektronenmicroscopie. Het aantonen van amyloïd in een biopsie dient altijd te worden opgevolgd met een klinische analyse voor mogelijke amyloïdose.

Voor de detectie van amyloïd is een buikvetbiopsie het meest eenvoudige en veilige onderzoek met een sensitiviteit van 70-80% en, indien zorgvuldig uitgevoerd, verwerkt en beoordeeld door ervaren personeel >90%. Een instructievideo voor het verrichten van een buikvetbiopsie is beschikbaar op de website www.amyloidose-expertise.net^A. In het algemeen wordt de hoogste sensitiviteit en specificiteit met een biopsie van het aangedane orgaan bereikt en dit kan worden ingezet bij een negatief of onvoldoende beoordeelbaar buikvetbiopsie.¹⁰ Eventueel kan een speekselklierbiopsie, lipbiopsie of rectumbiopsie worden overwogen. Bij alle patiënten met een beenmergbiopsie moet Congoroodkleuring worden toegepast, maar de sensitiviteit van het beenmergbiopsie voor het detecteren van amyloïd is laag, ongeveer 60%.¹¹ Als met deze onderzoeken geen amyloïd wordt aangetoond en er een blijvende verdenking is op amyloïdose, dan is de volgende stap om de biopsies die zijn gedaan te laten reviseren door een ervaren en ter zake deskundig patholoog (figuur 1).

^A <https://amyloidose-expertise.net/voor-zorgverleners/zorginstrumenten/instructie-aspireren-van-onderhuids-buikvet-14/>

Als er bij een patiënt amyloïd is gevonden op een voorkeurslocatie voor lokale AL-amyloïdose (bijv. urogenitaal, ooglid, conjunctiva, larynx of huid), dan moet mogelijke aanwezigheid van systemische AL-amyloïdose worden onderzocht. Er is sprake van systemische amyloïdose als er amyloïd is aangetoond op twee verschillende plaatsen in het lichaam of als het amyloïd is aangetoond op één plaats in het lichaam in combinatie met een klassiek klinisch beeld van amyloïd depositie op een andere plaats in het lichaam (zie criteria voor orgaanbetrokkenheid, tabel 2).¹²

II-1.2 Typering van amyloïd

Wanneer amyloïd is gevonden, zal het moeten worden getypeerd. Het verkeerd typeren van het amyloïd kan ernstige klinische consequenties hebben. Zo kan bijvoorbeeld de fout worden gemaakt om aan een patiënt met wild type ATTR-amyloïdose chemotherapie te geven, omdat deze toevallig ook een MGUS heeft. De aanwezigheid van een monoklonale gammopathie alleen is onvoldoende om te concluderen dat er sprake is van AL-amyloïdose. In 10% van de patiënten met een MGUS en amyloïdose bleek er een andere oorzaak voor de amyloïdose gevonden te worden.¹³ De differentiaal diagnose van systemische amyloïdose omvat o.a. AL-, wild type ATTR-, AA-, erfelijke ATTR- en andere erfelijke typen amyloïdose en deze hebben een verschillende prognose en behandeling.

De meest gangbare manier om amyloïd te typeren is middels immunohistochemische kleuringen. Immunohistochemie is betrouwbaar voor AA-amyloïd, mits voldoende specifieke en sensitieve monoklonale antilichamen worden gebruikt. Immunohistochemie is minder betrouwbaar voor ATTR-amyloïd en vaak niet conclusief voor AL-amyloïd.¹⁴ Om deze reden is in het UMC Utrecht immunoelektronenmicroscopie opgezet, zoals ook wordt toegepast in het Amyloid Research and Treatment Center in Pavia.¹⁵ Met deze techniek wordt in de literatuur specificiteit >99% gehaald en hij kan worden toegepast voor alle meest voorkomende vormen van amyloïdose zoals AL, AA, ATTR, A β ₂M, en AApoAI. In het UMC Groningen wordt gebruikt gemaakt van een enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)-panel om de 3 meest relevante typen amyloïd (AA, AL en ATTR), in het buikvet te typeren. Bij voldoende amyloïd in het materiaal hebben deze testen een hoge specificiteit van 99% en een sensitiviteit van 84%.

Als er sprake is van een amyloïd cardiomyopathie kan skeletscintigrafie met 99mTc-HDP, -DPD of -PYP behulpzaam zijn.¹⁶ In een multicenter onderzoek bleek cardiale opname >99% sensitief en 86% specifiek te zijn voor cardiale ATTR-amyloïdose. De vals-positieve uitslagen werden veroorzaakt door patiënten met een cardiale AL-amyloïdose en een positieve skeletscintigrafie kan systemische AL-amyloïdose dus niet uitsluiten. Voor ATTR-amyloïdose kan een positief voorspellende waarde van 98-100% bereikt worden met de gecombineerde bevinding van: 1) een graad 2 of 3 cardiale opname (positieve skeletscintigrafie volgens classificatie Perugini); 2) afwezigheid van een M-proteïne in serum of urine; en 3) afwezigheid van verhoogde VLK in bloed. Dit is de enige situatie (positieve skeletscintigrafie, afwezigheid verhoogde VLK en meetbaar M-proteïne in serum of urine) waarbij de diagnose ATTR-amyloïdose gesteld kan worden zonder dat een biopt noodzakelijk is.

II-2 In kaart brengen van het hematologische ziekteproces

II-2.1 Beenmergonderzoek

- Aspiraat: morfologie (% plasmacellen) en immuunfenotypering (monoklonaliteit)
- Cytogenetica: 14q32 breukpunt, als afwijkend, is het advies te bepalen: t(11;14), t(4;14), t(14;16), tevens del(17p) en 1q+ (gain 1q)
- Biopt: beoordeling % monoklonale plasmacellen, bij lymfoplasmacytair lymfoom ook beoordeling monoklonale B-cellen en MYD88-mutatie bepaling. Congoroodkleuring en typering.

II-2.2 CT-skelet

- Ter beoordeling of er sprake is van MM met lytische laesies. Alhoewel er geen apart gedefinieerde groep is, blijken er zeer zeldzaam bij de diagnose AL-amyloïdose ook hypercalciemie en lytische laesies aanwezig te zijn. Klinisch is er dan een dubbelbeeld, deze groep kan worden aangeduid als AL-CRAB.¹⁷

II-3 In kaart brengen van de ernst en uitgebreidheid van orgaanmanifestaties

Bij AL-amyloïdose wordt behalve de onderliggende plasmaceldyscrasie ook de ernst en uitgebreidheid van de orgaanmanifestaties in kaart gebracht. Dit is van belang voor het inschatten van de prognose, het maken van keuzes in de behandeling en als uitgangssituatie voor het beoordelen van de orgaanrespons op de ingezette behandeling. Met name het hart, de nieren, lever en het zenuwstelsel (perifeer en autonoom) zijn in dit kader relevant, maar ook betrokkenheid van andere orgaansystemen dient te worden vastgelegd en vervolgd. Orgaanbetrokkenheid wordt vastgesteld aan de hand van de internationale consensus criteria (tabel 2).¹² Biochemische en aanvullende bepalingen die van belang zijn, staan ook weergegeven in tabel 2.

De SAP-scan kan behulpzaam zijn in gevallen waarbij er een klinische verdenking bestaat op amyloïdose, maar waarbij een biopt negatief of twijfelachtig is. De SAP-scan presteert beter dan de conventionele criteria voor het opsporen van amyloïd in de lever en milt en biedt de mogelijkheid de “amyloïdload” te kwantificeren ten behoeve van follow-up. De SAP-scan is niet geschikt voor evaluatie van cardiale betrokkenheid.

II-3.1 Hart

Cardiale betrokkenheid komt voor bij ongeveer 80% van de patiënten. Het kenmerk van cardiale amyloïdose is wandverdikking met diastolisch hartfalen en behouden ejectiefractie (HFpEF). Volgens internationale criteria is er cardiale betrokkenheid bij een NT-proBNP >332 ng/L (= 332 pg/ml of 39 pmol/L) en/of een gemeten gemiddelde wanddikte >12 mm zonder andere verklaring bij echocardiografie.¹⁸

Symptomen

De klachten van cardiale amyloïdose zijn specifiek en kunnen bestaan uit moeheid, kortademigheid, en perifere oedemen. Syncope bij inspanning kan worden veroorzaakt door een gefixeerd verlaagd slagvolume, maar ook door geleidingsstoornissen. Syncope bij het starten van ACE inhibitie is typisch voor amyloïdose.¹⁹ Amyloïd deposities in de kleinere vaten kunnen klachten geven van angina pectoris, kaak- en beenclaudicatio. Meest voorkomende hartritmestoornis bij cardiale amyloïdose is boezemfibrilleren. Bij lichamelijk onderzoek is de bloeddruk vaak laag. De NYHA klasse van de patiënt moet bepaald worden bij start van de behandeling, zodat deze ook vergeleken kan worden indien er orgaanrespons optreedt (zie tabel 3).

Laboratorium

Zie onderdeel prognose voor het bepalen van de cardiale biomarkers troponine en (NT-pro)BNP.

ECG

Het typische ECG heeft lage QRS voltages door de amyloïd infiltratie in het myocard, wat in ongeveer 50-60% van de patiënten wordt gezien. Daarnaast is er vaak sprake van een mismatch tussen het te

verwachten (toegenomen) QRS voltage ten opzichte van de mate van hypertrofie bij echocardiografie. In meer dan 50% van de patiënten wordt daarbij ook pseudo-infarct patroon (QS patroon) gezien. Ook kan er sprake zijn van geleidingstoornissen, zoals een eerstegraads-AV-blok. De P top is vaak afwijkend als gevolg van vertraagde atriale geleiding en dilatatie. Indien de gecorrigeerde QT tijd (QTc) verlengd is, dient QTc verlengende medicatie te worden vermeden.

Echocardiografie

Cardiale amyloïdose heeft bij echocardiogram een typisch beeld van klassieke infiltratieve cardiomyopathie.²⁰ Differentiatie met andere aandoeningen, zoals een hypertrofische cardiomyopathie of stapelingsziekte kan lastig zijn. Belangrijkste kenmerken zijn verdikking van de linkerventrikelwand >12 mm (linkerventrikelhypertrofie; LVH) in combinatie met rechterventrikelhypertrofie. Indien dit wordt gezien in afwezigheid van een langer bestaande hypertensie of afwezigheid van een ernstige aortaklepstenose en gepaard gaat met een discrepant laag voltage op het ECG, is dit sterk verdacht voor cardiale amyloïdose. De consensuscriteria beschrijven een gemiddelde wanddikte van 12 mm van de linkerventrikel als echografisch criterium, dit is de wanddikte gemeten bij het septum en de posterieur zijde van linkerventrikelwand gedeeld door twee.

De ejectionfractie is meestal behouden (>50%), wel zijn er vaak kenmerken van een gestoorde diastolische functie in combinatie met een verhoogde linkeratrium druk. Een granulair aspect van het myocard kan worden gezien, alhoewel dit kenmerk met de huidige generatie echocardiografie minder bruikbaar is geworden. Globale longitudinale strain analyse met typische “apicale sparing” is zeer suspect voor cardiale amyloïdose.

Cardiale MRI

Bij de MRI kunnen met behulp van “late gadolinium enhancement (LGE)” beeldvorming typische patronen worden gezien, zoals transmurale of subendocardiale aankleuring niet passend bij een coronair stroomgebied. Klassiek is het niet optimaal kunnen “nullen” van het hart myocard door verandering in gadolinium kinetiek. Verder zijn er vaak aanwijzingen voor diffuse myocardiale aantasting t.g.v. amyloïd infiltratie (T1 waarde) en een verhoogd extracellulair volume.

Endomyocardiobiopsie

In het geval van aanhoudende klinische verdenking op cardiale amyloïdose zonder dat de diagnose op een andere manier kan worden gesteld, kan een endomyocardiobiopsie (EMB) worden overwogen. Het EMB moet worden uitgevoerd door ervaren cardiologen en ook de biopsie beoordeling vraagt specifieke expertise van de patholoog. De verdenking amyloïdose moet vermeld worden in de aanvraag en indien aanwezig moet daarna met behulp van immunohistochemie of andere technieken het type amyloïdose worden bepaald.

II-3.2 Nieren

Het criterium voor betrokkenheid van de nieren is proteïnurie >0.5g/24u (non Bence-Jones eiwit). Belangrijke symptomen van nierproblematiek zijn perifeer oedeem, gewichtstoename en schuimende urine. Wanneer de orgaanmanifestaties in kaart worden gebracht bij een patiënt met AL-amyloïdose, is het voor de nieren van belang om de volgende laboratoriumbepalingen te doen: albumine, creatinine, 24-uurs urine op totaal eiwit en creatinine klaring. Als de kliniek en/of het screenend labonderzoek afwijkingen laat zien, kan een nierbiopsie verricht worden.

II-3.3 Lever

De consensus criteria voor betrokkenheid van de lever zijn een levergrootte >15 cm in afwezigheid van hartfalen of alkalisch fosfatase (AF) >1.5 keer upper limit of normal (ULN). In de kliniek zijn de volgende symptomen aanwezig: vergrote lever bij palpatie, snel vol gevoel, ascites en icterus. De screening van de lever bestaat naast anamnese en lichamelijk onderzoek uit een aantal laboratoriumbepalingen: AF, GGT, bilirubine, ALAT, ASAT en LDH. Bij afwijkingen in anamnese, LO en/of lab kunnen een echo van de lever, SAP-scan en/of leverbiopt overwogen worden.

II-3.4 Zenuwstelsel

Perifeer

Het criterium voor betrokkenheid van het perifeer zenuwstelsel is de aanwezigheid van een klinisch symmetrische sensomotorische polyneuropathie (PNP) van de onderste extremiteiten. Screenende diagnostiek bestaat uit anamnese, LO en neurologisch onderzoek (NO), waarbij gelet moet worden op de volgende symptomen: paresthesiën, neuropathische pijn en krachtsverlies. Typisch is een symmetrische perifere sensorische>motorische PNP. Wanneer er bij anamnese, LO en NO aanwijzingen worden gevonden voor bovenstaande PNP, kan een elektromyogram (EMG) worden overwogen.

Autonoom

De criteria voor de betrokkenheid van het autonoom zenuwstelsel omvatten maagontledigingsstoornissen, pseudo-obstructie, orthostatische hypotensie, erectiele disfunctie, en blaasdisfunctie niet veroorzaakt door directe infiltratie van amyloïd. Naast de klachten die passen bij deze criteria, kunnen ook slikproblemen voorkomen ("eten zakt niet"). Screening bestaat uit anamnese, LO en NO, waarbij gelet moet worden op bovenstaande symptomen. Daarnaast wordt de bloeddruk gemeten; liggend en na 3 minuten staan. Bij afwijkingen van het autonoom zenuwstelsel kan autonoom functieonderzoek (Ewing batterij) overwogen worden.

II-3.5 Maagdarmsstelsel

Het consensus criterium voor gastro-intestinale betrokkenheid is biopt-bewezen gastro-intestinale amyloïd depositie. Symptomen die kunnen wijzen op verstoringen in het maagdarmsstelsel zijn diarree, obstipatie, of afwisselend diarree en obstipatie, en gewichtsverlies. Als screening kan bij anamnese en LO extra goed gelet worden op deze klachten. Wanneer er afwijkingen worden gevonden tijdens de screening, is het van belang om andere oorzaken voor chronische diarree/obstipatie uit te sluiten. Eventueel kan een gastro- en/of colonoscopie met biopten worden overwogen.

II-3.6 Wekedelen

Criteria voor wekedelen betrokkenheid zijn: macroglossie, arthropathie, huidveranderingen (verdikking/verstrakking, nodulair, papuleus, bloedingen), myopathie met biopt bewezen amyloïd depositie of pseudohypertrofie van spieren, lymfadenopathie, en carpaal tunnelsyndroom. Naast klachten passend bij bovenstaande criteria, kunnen additionele symptomen voorkomen, namelijk heesheid, xerostomie, kaakclaudicatio, en periorbitale hematomen (uiting van vasculopathie).

II-3.7 Milt

Het consensus criterium voor betrokkenheid van de milt is aankleuring van de milt met SAP-scan. Symptomen in de kliniek kunnen zijn pijn/ vol gevoel linker bovenbuik, bloedingsproblematiek en infecties met gekapselde bacteriën. Screening bestaat uit handdifferentiatie (Howell Jolly bodies) en vaststellen

van de protrombinetijd (PT) en activated partial thromboplastin time (APTT). Bij afwijkingen kunnen een echo van de milt en SAP-scan overwogen worden.

II-3.8 Longen

Criterium voor de betrokkenheid van de longen is biopt-bewezen amyloïd depositie of een radiologisch beeld passend bij interstitiële infiltratie. Symptomen die kunnen passen bij longbetrokkenheid zijn dyspnoe en droge hoest. Een goede screeningsmethode is de X-thorax, welke ook belangrijk is voor de uitgangssituatie voor start van behandeling. Bij afwijkingen op de X-thorax kunnen een high resolution CT (HRCT)-scan (beeld van interstitiële infiltratie) en/of een biopt overwogen worden.

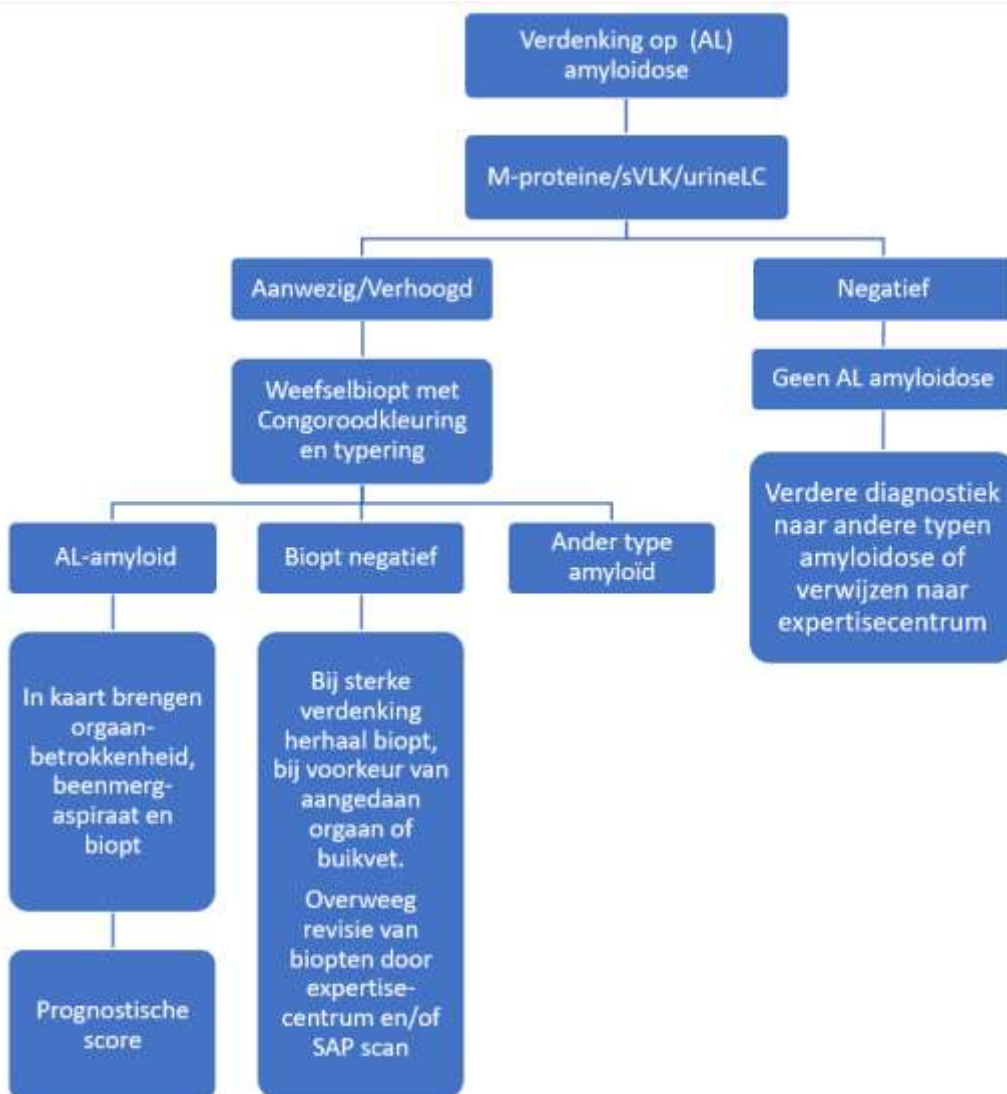
Tabellen en figuren

Tabel 1. IMWG diagnostische criteria systemische AL-amyloïdose ⁸	
Alle 4 criteria moeten aanwezig zijn:	
1.	Aanwezigheid van door amyloïdose veroorzaakte orgaanschade (zoals aan hart, lever, zenuwstelsel en gastro-intestinaal).
2.	Aangetoond amyloïd, middels Congoroodkleuring in een weefselbipt (bijv. buikvetbipt, beenmergbipt of orgaanbipt).
3.	Het amyloïd moet zijn getypeerd als AL-amyloïd middels immunohistochemie, massaspectometrie of immuno-elektronenmicroscopie
4.	Er moet bewijs zijn van de aanwezigheid van een plasmaceldyscrasie (serum of urine M-proteïne, abnormale VLK-ratio, of een plasmacelkloon in het beenmerg)

Tabel 2. Orgaanbetrokkenheid in het kader van AL-amyloïdose				
Orgaan	Kliniek	Screening bij het in kaart brengen AL-amyloïdose	Diagnostiek bij afwijkende kliniek of afwijkend screenend onderzoek	Consensus criteria voor orgaan betrokkenheid*
Nieren	Perifeer oedeem, gewichtstoename, schuimende urine	Albumine, creatinine, 24-uurs urine op totaal eiwit, creatinine klaring	Nierbiopt	Proteïnurie >0.5g/24u (non Bence-Jones eiwit)
Hart	Dyspnoe d'effort, perifeer oedeem, verhoogde CVD, ascites, syncope, moeheid, palpitations	(hs)TnT of Tnl en (NT-pro)BNP, ECG	Echo cor. MRI hart (met gadolinium). Botscintigrafie (bij dd ATTR-amyloïdose), endomyocardiobiop	Gemiddelde LV wanddikte >12 mm in afwezigheid andere cardiale oorzaak of NT-proBNP >332 ng/l of 39 pmol/l in afwezigheid van nierfalen en BF
Lever	Vergrote lever bij palpatie, snel vol gevoel, ascites, icterus	AF, GGT, bilirubine, ALAT, ASAT, LDH	Echo lever. SAP-scan. Leverbiop	Levergrootte >15 cm in afwezigheid van hartfalen of AF >1.5 keer ULN
Perifere zenuwstelsel	Paresthesieën, neuropathische pijn, krachtsverlies. Typisch: symmetrische perifere sensorische > motorische pnp ^a	Anamnese gericht op ^a	EMG (axonale sensomotorische polyneuropathie)	Klinisch symmetrisch sensomotore pnp van de onderste extremiteiten
Autonome zenuwstelsel	Klachten van orthostase, collaps, mictieproblemen, slikproblemen, maagontledigingsst., intestinale pseudo-obstructie, erectiele disfunctie ^b	Anamnese gericht op ^b . Bloeddruk liggend en na 3 minuten staan	Evt. autonoom functieonderzoek	Maagontledigingsst., pseudo-obstructie, orthostatische hypotensie, erectiele disfunctie, blaasdisfunctie niet veroorzaakt door directe infiltratie van amyloïd
Gastro-intestinaal	Diarree, obstipatie of afwisselend diarree en obstipatie, gewichtsverlies ^c	Anamnese gericht op ^c	Uitsluiten andere oorzaken chronische diarree/obstipatie. Gastro-en/of colonoscopie met biop	Biop bewezen amyloïd depositie gastro-intestinaal
Wekedelen	Macroglossie met problemen tongmotoriek, gewrichtsklachten, pseudohypertrofie, CTS-klachten, heesheid, huidafwijkingen, lymfadenopathie, xerostomie, kaakclaudicatio, periorbitale hematomen (uiting van vasculopathie) ^d	Anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op ^d	Evt. MRI-scan gewrichten of SAP-scan ter beoordeling op arthropathie. PA verkrijgen van verdachte weefsel.	Macroglossie, arthropathie, huidveranderingen, myopathie met biop bewezen amyloïd depositie of pseudohypertrofie van spieren, lymfadenopathie, carpaal tunnelsyndroom
Milt	Pijn/ vol gevoel linker bovenbuik, bloedingsproblematiek, infecties met gekapselde bacteriën.	PT, APTT, Handdifferentiatie: Howell-Jolly bodies	Echo milt. SAP-scan.	Aankleuring milt met SAP-scan
Longen	Dyspnoe, droge hoest	X-thorax (ook als uitgangssituatie voor start behandeling)	Evt. HRCT-scan: beeld van interstitiële infiltratie. Eventueel biop.	Biop bewezen amyloïd depositie of radiologisch beeld passend bij interstitiële infiltratie

Niet-invasieve diagnostische criteria voor orgaanbetrokkenheid worden alleen gebruikt in patiënten, waarbij middels een biop de diagnose AL-amyloïdose is gesteld.

Tabel 3. New York Heart Association (NYHA) klasse	
NYHA klasse I	geen symptomen of beperkingen: geen vermoeidheid, kortademigheid of pijn op de borst bij normale fysieke inspanning.
NYHA klasse II	enige beperking van de fysieke activiteiten: bij rust geen symptomen, maar normale activiteiten veroorzaken kortademigheid, vermoeidheid of pijn op de borst.
NYHA klasse III	belangrijke beperking van de inspanningscapaciteit: geen symptomen bij rust, maar een minieme inspanning kan reeds symptomen uitlokken.
NYHA klasse IV	de patiënt kan geen enkele inspanning uitvoeren zonder symptomen. De symptomen zijn reeds aanwezig bij rust en bij de minste inspanning nemen deze toe in ernst.



Figuur 1. Algoritme diagnostiek AL-amyloidose

Referenties

7. Chaulagain CP, Comenzo RL. Stigmata of amyloidosis; external manifestations of internal disease. *Br J Haematol* 2019 doi: 10.1111/bjh.15885 [published Online First: 2019/03/28]
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-e48. doi: S1470-2045(14)70442-5 [pii];10.1016/S1470-2045(14)70442-5 [doi]
9. Weiss BM, Hebreo J, Cordaro DV, et al. Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2699-704. doi: 10.1200/JCO.2013.50.0892 [published Online First: 2014/07/16]
10. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* 2012;120(16):3206-13. doi: 10.1182/blood-2012-03-413682 [published Online First: 2012/09/06]
11. van Gameraen II, Hazenberg BP, Bijzet J, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):2015-21. doi: 10.1002/art.21902 [published Online First: 2006/05/30]
12. 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(4):319-28.
13. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346(23):1786-91.
14. Kebbel A, Rocken C. Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):673-83. doi: 10.1097/00000478-200606000-00002 [published Online First: 2006/05/26]
15. Brambilla F, Lavatelli F, Di SD, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2012;119(8):1844-47.
16. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612 [published Online First: 2016/05/05]
17. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4319-24. doi: 10.1200/JCO.2013.50.8499 [published Online First: 2013/10/23]
18. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26(11):2317-25. doi: 10.1038/leu.2012.100
19. Oerlemans M, Rutten KHG, Minnema MC, et al. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J* 2019;27(11):525-36. doi: 10.1007/s12471-019-1299-1 [published Online First: 2019/07/31]
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592

III – Prognose (uitgangsvraag 2)

De prognose van AL-amyloïdose wordt bepaald door zowel de onderliggende plasmacelkloon, als de mate van cardiale betrokkenheid.

Aanbevelingen

		SORT grade
1	Het absolute verschil tussen de betrokken VLK en de niet-betrokken keten (dVLK) heeft prognostische waarde voor amyloïdose patiënten (Freelite assay): dVLK van ≥ 180 mg/dL bij diagnose is geassocieerd met verminderde overleving	A
2	Een cardiale risicoscore dient voor elke amyloïdose patiënt bij diagnose te worden bepaald, omdat deze prognostische waarde heeft	A
3	Advies is om de Europese cardiale prognostische score te gebruiken (tabel 3)	C
4	Cytogenetica onderzoek, inclusief de t(11;14) translocatie is wenselijk, omdat deze informatie blijkt te geven over kans op respons bij specifieke behandelingen	C
5	De hematologische respons op therapie is essentieel voor de prognose en moet daarom tijdens behandeling regelmatig worden vastgesteld door middel van VLK metingen in perifeer bloed	A

Onderbouwing

III-1 Plasmacelkloon

In een retrospectieve monocenter analyse van 415 patiënten die een autologe stamceltransplantatie hebben ondergaan had 28% van de patiënten $>10\%$ plasmacellen in het beenmerg vastgesteld met morfologie op aspiraaf of biopt. In zowel univariate als multivariate analyse bleek dat deze groep een slechtere overleving had dan de groep met $\leq 10\%$ plasmacellen, met relatief risico (RR) van 1.93 (95% CI 1.19-3.10).²¹

Daarnaast heeft ook het absolute verschil tussen de betrokken VLK keten en de niet-betrokken keten (dVLK) een prognostische waarde. Een dVLK van ≥ 180 mg/dL (Freelite assay) bij diagnose blijkt een negatief effect te hebben op overleving, met een statistisch significante hazard ratio (HR) van 1.4 in multivariate analyse.²² Patiënten met een dVLK < 50 mg/dL blijken juist een betere prognose te hebben, HR = 0.50, $P = .003$ of mediaan 117 vs 21 maanden, $P < .001$, vastgesteld in 2 verschillende studies.^{23 24}

III-2 Cardiale betrokkenheid

Er zijn verschillende cardiale biomarkers en daarmee prognostische modellen gepubliceerd die standaardisatie gecompliceerd maken. De cardiale troponinen I (cTnI) en T (cTnT) zijn sensitief en specifiek voor cardiale schade en beiden zijn in gebruik in verschillende assay vormen. Daarnaast is meer recent de high sensitivity troponine T (hs-TnT) in veel ziekenhuizen geïntroduceerd, maar deze heeft vooral in de lagere concentraties slechte correlatie met de cTnT test.

Natriuretische peptides afkomstig uit myocard cellen zijn verhoogd bij volume expansie en verhoogde wanddruk. Het prohormoon proBNP wordt omgezet in actief BNP en het biologische inactieve NT-proBNP fragment.

Bij AL-amyloïdose is meeste onderzoek gedaan naar de biomarkers cTnT en NT-proBNP. Belangrijk is dat er vele testen zijn en dat sommige BNP of NT-proBNP weergeven als pg of ng, maar andere als nmol of pmol en dus omgerekend moeten worden (zie tabel 5).

De dVLK waarde ≥ 180 mg/dL is meegenomen in een revised prognostische MAYO score.²² Deze prognostische MAYO score was al eerder vastgesteld in 2004 en is gebaseerd op metingen van de serum waarden van de cardiale enzymen NT-proBNP en troponine bij diagnose. Er kunnen in het oude classificatiesysteem 3 risicogroepen worden gedefinieerd met een verschillende overleving (zie tabel 1) van respectievelijk 26.4, 10.5 en 3.5 maanden.²⁵

In het nieuwere MAYO score systeem kunnen 4 risico groepen worden vastgesteld met verdeling van stadium I, II, III en IV van respectievelijk patiënten aantallen 189 (25%), 206 (27%), 186 (25%) en 177 (23%). De overeenkomstige mediane overall survival (OS) vanaf diagnose was 94.1, 40.3, 14, en 5.8 maanden, respectievelijk, zie tabel 3.²² De 5 jaars overleving was 59%, 42%, 20%, en 14% respectievelijk. Behalve NT-proBNP kan ook de BNP waarde worden gebruikt met daarbij een afkapwaarde van 400 ng/ml. De 5 jaars overleving van 68%, 60%, 27%, en 14%, respectievelijk, is ongeveer gelijk aan de waardes bij gebruik van de NT-proBNP test. In een recente analyse demonstreerde de MAYO groep afkapwaardes voor het gebruik van de high sensitivity TnT test, zie de respectievelijke tabellen.²⁶

Omdat de stadium III patiënten in het 2004 MAYO classificatiesysteem in de praktijk een zeer diverse groep bleek te zijn, is er in 2013 een aanpassing gepubliceerd d.m.v. retrospectieve data van 4 grote Europese amyloïdose centra. In totaal werden 346 stadium III patiënten geïnccludeerd. In multivariate analyse bleek dat een NT-proBNP >8500 ng/L en systolische bloeddruk (SBP) van <100 mmHg significante parameters waren voor overleving.²⁷ De mediane overleving voor de totale stadium III patiënten was iets beter dan eerder gepubliceerd, maar nog steeds slecht en mediaan 7 maanden. 27% van de patiënten overlijden binnen 3 maanden en de geschatte 2 jaars overleving was 29%.²⁷ Indien deze stadium III patiënten een of beide van de 2 risicofactoren hadden, was hun mediane OS respectievelijk 6 en 3 mnd. Echter, de stadium III patiënten zonder deze 2 risicofactoren, dus met een NT-proBNP ≤ 8500 ng/L of SBP ≥ 100 mmHg, hadden een veel betere overleving van mediaan 25 maanden (tabel 2).²⁷ I.v.m. met de standaardisatie problemen met bloeddrukmetingen wordt in de praktijk stadium III patiënten onderverdeeld in IIIa en IIIb patiënten o.b.v. hun NT-proBNP waarde van lager of hoger dan 8500 ng/L.²⁸

Indien alleen serum BNP meting beschikbaar is kan eventueel het Boston schema worden gebruikt.²⁹ De afkapwaarde van BNP >81 pg/mL en TnI >0.1 ng/mL correleren sterk met het MAYO NT-proBNP systeem ($\kappa = 0.854$) en binnen de stadium III patiënten bleek de IIIb subgroep te definiëren met een BNP waarde >700 pg/ml (tabel 4). De mediane overleving was 1.0 jaar voor stadium IIIb, 4.3 jaar voor stadium IIIa, 9.4 jaar voor stadium II en niet bereikt voor stadium I patiënten. Van de patiënten met stadium IIIb overleed 43.6% binnen 6 mnd.

Voor patiënten met nier-betrokkenheid is een prognostische score ontwikkeld om het risico op het ontwikkelen van terminaal nierfalen te bepalen. Deze is gebaseerd op de proteïnurie per 24 uur en de estimated glomerular filtration rate (eGFR).³⁰ Het test cohort bevatte 461 patiënten en het validatie cohort 271 patiënten met renale amyloïdose zonder dialyse bij diagnose. Met name de patiënten met een eGFR <50 ml/min en meer dan 5 gram proteïnurie hebben een sterk verhoogde kans om na 3 jaar terminaal nierfalen te ontwikkelen, zie tabel 6.

III-3 Cytogenetica

In tegenstelling tot MM zijn er bij AL-amyloïdose geen cytogenetische afwijkingen bekend die kunnen voorspellen voor overleving. In een retrospectieve monocenter studie met 401 patiënten en cytoplasmatisch aankleuren van immunoglobulin FISH (cIg-FISH) bleek 81% van de patiënten een abnormale FISH uitslag te hebben. Veel voorkomende afwijkingen waren translocaties van chromosoom 14q32 (52%); vooral t(11;14) (43%), maar ook t(14;16) (3%) en t(4;14) (2%) waren in mindere mate aanwezig.³¹ Andere afwijkingen waren monosomie 13/deletie 13q (30%), trisomie 9 (20%), 15 (14%), 11 (10%) en 3 (10%). Er blijkt dus opvallend meer t(11;14) voor te komen dan bij MM.³² Er zijn retrospectieve data die aangeven dat patiënten met een t(11;14) minder goede respons op bortezomib hebben, dit is verder beschreven in het eerstelijnsbehandeling hoofdstuk.^{33 34} Daarnaast blijkt dat MM patiënten met een t(11;14) een goede respons hebben op BCL-2 remmer therapie zoals venetoclax.³⁵ Recent is in een retrospectieve studie van 12 patiënten met recidief AL-amyloïdose ook aangetoond dat zij een goede respons laten zien op venetoclax therapie, al dan niet in combinatie met bortezomib.³⁶ Dit medicijn is momenteel niet geregistreerd voor de behandeling van plasmacelziektes. Het advies is om cytogenetica te laten bepalen op het beenmergaspiraats volgens het standaard MM panel met meenemen van de t(11;14).³² Want alhoewel het nog niet uitgekristalliseerd is hoe deze uitslagen in te passen zijn in de keuze van behandeling, heeft het de voorkeur dit wel te verrichten. Door het verzamelen van data in bijvoorbeeld de NKR, komen we steeds verder om de rol van cytogenetica in de behandeling en prognose van patiënten vast te stellen.

III-4 Hematologische respons tijdens behandeling

Al langer is bekend dat de mate van hematologische respons zeer belangrijk is voor de overleving van AL-amyloïdose patiënten. Ook meer recent met de huidige behandelmethoden is dit wederom aangetoond waarbij het halen van een zeer goede partiele respons (VGPR, anders gedefinieerd dan bij MM, zie hoofdstuk 'Definitie van hematologische en orgaanrespons') of complete respons (CR) de beste overleving geeft.³⁷ In een landmark analyse vanaf 6 maanden na diagnose met een testcohort van 816 patiënten en een separaat validatie cohort van 374 patiënten met diagnose tussen 2002 en 2010, werden nieuwe responscriteria gedefinieerd die voorspellend waren voor overleving.³⁷ Patiënten die een CR bereikten, hadden een uitstekende 5 jaars prognose en de overleving voor patiënten met een VGPR was slechter met een HR van 2.67 [1.26-5.66, $p = 0.01$], maar nog steeds met een verwachte overleving van 80-90% bij 3 jaar. Voor patiënten die een partiele respons (PR, dVLK vermindering > 50%) bereikten, was de HR 6.24 [2.96- 16.15, $p < .001$] en voor patiënten zonder respons het slechtste met een HR 12.34 [6.03- 25.35, $p < .001$] (Figuur 1). Het belang van het bereiken van een CR/VGPR geldt ook voor cardiale stadium IIIb patiënten.³⁸ Patiënten met een CR/VGPR dag 30 na starten therapie hadden een mediane overleving van 26 maanden en de groep zonder CR/VGPR een overleving van 5 maanden.

Het minimaal behalen van een VGPR en nog beter een CR, wordt daarom beschouwd als het doel van behandeling bij systemische AL-amyloïdose en tussentijds beoordelen van hematologische respons tijdens behandeling is belangrijk om de behandeling te kunnen aanpassen indien de daling van de dVLK onvoldoende is.³⁹

Tabellen en figuren

Tabel 1. MAYO risico score 2004				
Stadium	NT-proBNP (ng/l of pg/ml)	Troponine T of ($\mu\text{gr/l}$)	Troponine I ($\mu\text{gr/l}$)	Mediane OS (mnd)
I	< 332	< 0.035*	< 0.1	26.4 / 27.2
II	Niet passend bij I of III			10.5 / 11.1
III	≥ 332	≥ 0.035	≥ 0.1	3.5 / 4.1

*hsTnT 50 ng/L

Tabel 2. Europese score aanvullend op MAYO 2004 stadium III patiënten			
Stadium	NT-proBNP (pg/ml)	SBP (mmHg)	Mediane OS (mnd)
IIIa	≥ 332 en ≤ 8500	≥ 100	25
IIIb	> 8500	< 100	6 mnd (indien beide 3 mnd)

Tabel 3. Revised MAYO 2012*		
Stadium	Mediane OS (mnd) (NT-proBNP)	Mediane OS (mnd) (BNP)
I	94.1	Niet bereikt
II	40.3	68.8
III	14	16.7
IV	5.8	6.7

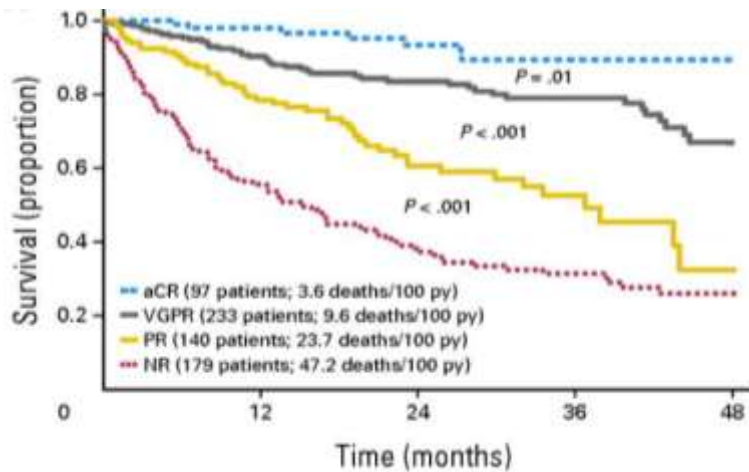
*Elk item hieronder benoemd, is 1 punt. Geen punten is stadium I, 1 punt is stadium II, 2 punten stadium III en 3 punten stadium IV:

- NT-proBNP ≥ 1800 pg/ml of BNP ≥ 400 ng/ml
- cTnT ≥ 0.025 ng/ml of hs-TnT 40 ng/l
- dVLK ≥ 180 mg/dl

Tabel 4. Boston score 2019			
Stadium	BNP (pg/ml)	Troponine I ($\mu\text{gr/l}$)	Mediane OS (jaren)
I	< 81	< 0.1	Niet bereikt
II	Niet passend bij I of III		9.4
III	≥ 81	≥ 0.1	4.3
IIIb	≥ 700		1.0

Tabel 5. Omrekenfactoren voor SI- en massa-eenheden van BNP en NT-proBNP				
	SI-eenheid	Conversie van SI-eenheid naar massa-eenheid	Conversie van massa-eenheid naar SI-eenheid	Massa-eenheid
BNP	pmol/L	x 3,460	x 0,289	pg/ml
NT-proBNP	pmol/L	x 8,474	x 0.118	pg/ml

Tabel 6. Renale prognostische score voor terminaal nierfalen			
Stadium	eGFR ml/min per 1.73 m ²	Proteïnurie/24 uur	Risico op dialyse 3 jaar na diagnose
I	≥ 50	≤ 5 gram	0-3%
II	Eén van beiden verhoogd		11-25%
III	< 50	> 5 gram	60-75%



Figuur 1. Prognostische relevantie van de hematologische respons. Overleving van 649 patiënten met AL-amyloïdose gebaseerd op hematologische respons 6 maanden na start van eerstelijnsbehandeling. Het baseline cardiale stadium was beschikbaar voor 432 patiënten: 103 (24%) waren stadium I (NT-proBNP ≤ 332 ng/l, en troponine T ≤ 0.035 ng/ml of troponine I ≤ 0.1 ng/ml), 223 (52%) waren stadium II (ofwel NT-proBNP > 332 ng/l of troponine T > 0.035 ng/ml of troponine I > 0.1 ng/ml), en 106 (24%) waren stadium III (NT-proBNP > 332 ng/l en troponine T > 0.035 ng/ml of troponine I > 0.1 ng/ml). De proportie stadium III-patiënten was niet significant verschillend tussen de vier hematologische respons groepen. aCR, amyloid complete response; NR, no response; PR, partial response; py, person-year; VGPR, very good partial response.³⁷

Referenties

21. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, 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. doi: 10.1002/ajh.24453
22. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, 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. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724
23. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood* 2017;130(5):632-42. doi: 10.1182/blood-2017-02-767475
24. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood* 2017;130(5):625-31. doi: 10.1182/blood-2017-02-767467
25. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(6):1881-87.
26. Muchtar E, Kumar SK, Gertz MA, et al. Staging systems use for risk stratification of systemic amyloidosis in the era of high-sensitivity troponin T assay. *Blood* 2019;133(7):763-66. doi: 10.1182/blood-2018-10-875252 [published Online First: 2018/12/14]
27. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121(17):3420-7. doi: 10.1182/blood-2012-12-473066
28. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016;128(2):159-68. doi: 10.1182/blood-2016-01-629790
29. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain (AL) amyloidosis. *Blood* 2018 doi: 10.1182/blood-2018-06-858951
30. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, 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. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010
31. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J* 2015;5:e310. doi: 10.1038/bcj.2015.34
32. Gertz MA, Dispenzieri A, Muchtar E. Importance of FISH genetics in light chain amyloidosis. *Oncotarget* 2017;8(47):81735-36. doi: 10.18632/oncotarget.21052
33. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, 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. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4947 [published Online First: 2015/03/18]
34. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, 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):1562-69. doi: 10.1038/leu.2016.369

35. Matulis SM, Gupta VA, Neri P, et al. Functional profiling of venetoclax sensitivity can predict clinical response in multiple myeloma. *Leukemia* 2019;33(5):1291-96. doi: 10.1038/s41375-018-0374-8 [published Online First: 2019/01/27]
36. Sidiqi MH, Al Saleh AS, Leung N, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. *Blood Cancer Journal* 2020;10(5):55. doi: 10.1038/s41408-020-0321-6
37. 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(36):4541-49.
38. Manwani R, Foard D, Mahmood S, et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* 2018;103(4):e165-e68. doi: 10.3324/haematol.2017.178095
39. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;168(2):186-206. doi: 10.1111/bjh.13155

IV – Definitie van hematologische en orgaanrespons (uitgangsvraag 3)

Hematologische respons

Aanbevelingen

		SORT grade
1	De respons-definities van de internationale consensus werkgroep worden gevolgd, waarbij zowel de betrokken als niet-betrokken VLK wordt gemeten en voor het vaststellen van CR ook immuunfixatie testen worden uitgevoerd op bloed en urine	A
2	Het is aan te bevelen om per kuurcyclus hematologische respons te meten, indien na 3 kuren geen PR of beter is bereikt, moet sterk een andere anti-plasmacel behandeling worden overwogen	C

Onderbouwing

Om respons op behandeling te kunnen vaststellen is het belangrijk vooraf vast te stellen wat de responsparameters zijn. Voor de meeste patiënten zal dit voor de hematologische respons de VLK bepaling in het serum zijn, maar ook de serum en urine immuunfixatie testen van het M-proteïne zijn belangrijk en moeten herhaald worden voor het vaststellen van een CR.¹⁸ Omdat het verschil tussen de dVLK voor het bepalen van VGPR en PR noodzakelijk is, moet deze voor start van de behandeling berekend worden.³⁷ Het advies is om na elke cyclus een hematologische respons meting te doen om zowel tijdig in te grijpen indien de respons onvoldoende is, maar ook om te stoppen indien een stabiele CR is bereikt.³⁹ Ook bij immunomodulerende imide drugs (IMiD) en anti-CD38 therapie wordt de therapie vaker gestopt bij stabiele CR of bij een totale behandelingsduur van maximaal 2 jaar.^{40 41} Een beenmergonderzoek is niet nodig voor het vaststellen van een CR, alhoewel er net als bij MM zeker ook data zijn die aangeven dat het bereiken van negatieve minimale residuale ziekte (MRD) voorspellend is voor betere overleving.^{42 43} In tabel 1 zijn de hematologische responscriteria vermeld.¹⁸

Orgaanrespons

Aanbevelingen

		SORT grade
1	Breng voor start therapie alle betrokken organen in kaart zodat verbetering in orgaanfunctie vastgesteld kan worden	A
2	Voor hart, nieren en lever zijn officiële orgaanresponscriteria vastgesteld die vervolgd moeten worden, zowel tijdens, maar vooral na afsluiten van therapie	A

Onderbouwing

Orgaanresponsen kunnen zowel met behulp van anamnese, bloed- en urineonderzoek en beeldvorming vastgesteld worden. Ook hier is het voor start behandeling belangrijk vast te stellen wat de betrokken organen zijn en hoe deze in het vervolg meegenomen kunnen worden om mogelijke orgaanverbetering of -verslechtering te kunnen vaststellen. Orgaanresponsen komen later en trager tot stand dan hematologische responsen. Ook de invloed van bijvoorbeeld renale klaring, hypertensie en decompensatio cordis op respectievelijk de NT-proBNP waarde en de levergrootte moeten in de beoordeling van de orgaanresponsen worden meegenomen. Bij het behalen van een hematologische respons heeft >50% van de patiënten ook een nier, hart of lever verbetering. Het advies is om orgaanresponsen elke 3 maanden te bepalen tijdens de actieve behandeling.³⁹ Beeldvorming van het hart (MRI of echocardiografie), lever en eventuele SAP-scan zouden 1-2 jaarlijks moeten worden vervolgd tot aan stabilisatie indien afwijkend bij start.³⁹ Alleen voor het hart, lever en nieren zijn officiële orgaanresponscriteria vastgesteld en deze staan beschreven in tabel 2.^{18,30} In tegenstelling tot de eerdere richtlijn is de wanddikte van de linkerventrikel van het hart nu geen respons criterium meer omdat deze zelden bleek te verminderen. Omdat er meestal geen verbeteringen worden vastgesteld in zenuwgeleidingsonderzoek zijn deze ook niet meegenomen in de huidige richtlijn.

Tabellen en figuren

Tabel 1. Hematologische respons ¹⁸	
Complete response	VLK-ratio genormaliseerd met ook normale absolute waarde van de betrokken lichte keten (laatste alleen nodig bij patiënten met GFR ≥ 60 ml/min) en Serum en 24 uren urine negatief voor M-proteïne bepaald met immunofixatie
Modified complete response	Patiënten met M-proteïne-negatief serum en urine via immunofixatie, die <u>geen genormaliseerde VLK-ratio</u> bereikten vanwege suppressie van urine VLK (Bence-Jones) beneden de ondergrens van normaal (VLK-ratio abnormaal of normaal) en die <u>genormaliseerde betrokken VLK</u> bereikten
Very good partial response	Vermindering in de dVLK waarde <40 mg/L
Partial response	Vermindering van $\geq 50\%$ dVLK waarde
No response	Minder dan PR, geen progressie
Progression	<i>Vanaf CR</i> ; abnormale VLK-ratio en verdubbeling absolute waarde van betrokken VLK (vanaf laagste waarde) of weer meetbaar M-proteïne <i>Vanaf start therapie, PR of geen respons</i> : betrokken VLK waarde stijging van minimaal $\geq 50\%$ en ook minimaal >100 mg/L of 50% toename M-proteïne en waarde >5 g/L of 50% toename M-proteïne urine >200 mg/dag

Tabel 2. Orgaanrespons en progressie criteria		
Nier	Respons	≥50% vermindering totaal eiwit in 24 uren urine en absoluut minimaal daling van 0.5 gram/24 uur. Daarbij geen verslechtering nierfunctie (≥25% toename start serum creatinine en 25% vermindering van eGFR)
	Progressie	≥50% toename (minimaal 1 g/24 uur) van totaal eiwit urine gerekend vanaf laagste waarde <i>of</i> ≥25% toename serum creatinine of 25% vermindering eGFR gerekend vanaf laagste waarde
Nier, nieuw ³⁰	Respons	≥30% vermindering totaal eiwit in 24 uren urine <i>of</i> Vermindering totaal eiwit naar <0.5 gr/dag zonder verslechtering nierfunctie (≥25% toename start serum creatinine en 25% vermindering van eGFR)
	Progressie	25% vermindering eGFR
Hart	Respons	Vermindering van NT-proBNP van ≥30% en minimaal >300 ng/L (35 pmol/L) berekend vanaf startwaarde in patiënten met een NT-proBNP >650 ng/L (77 pmol/L) <i>of</i> NYHA stadium verbetering van minimaal 2 stadia in patiënten met NYHA 3 of 4
	Progressie	Toename NT-proBNP ≥30% en minimaal >300 pg/ml (35 pmol/L) vanaf laagste waarde. Alleen indien geen verslechtering nierfunctie (≥25% toename start serum creatinine en 25% vermindering van eGFR) te bepalen <i>of</i> Toename Troponine ≥33% <i>of</i> Daling ejectiefraction van ≥10% (absoluut)
Lever	Respons	Vermindering van ≥50% van afwijkende waarde alkaline fosfatase serum <i>of</i> Vermindering van de levergrootte met meer dan 2 cm
	Progressie	Toename ≥50% van alkaline fosfatase serum berekend vanaf laagste waarde

Referenties

18. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26(11):2317-25. doi: 10.1038/leu.2012.100
30. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, 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. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010
37. 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(36):4541-49.
39. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;168(2):186-206. doi: 10.1111/bjh.13155
40. Santhorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, Tolerability, and Response Rates of Daratumumab in Relapsed AL Amyloidosis: Results of a Phase II Study. *Blood* 2020 doi: 10.1182/blood.2019004436 [published Online First: 2020/01/25]
41. Warsame R, LaPlant B, Kumar SK, et al. Long-term outcomes of IMiD-based trials in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis: a pooled analysis. *Blood Cancer J* 2020;10(1):4. doi: 10.1038/s41408-019-0266-9 [published Online First: 2020/01/09]
42. Kastiris E, Kostopoulos IV, Terpos E, et al. Evaluation of minimal residual disease using next-generation flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2018;8(5):46. doi: 10.1038/s41408-018-0086-3 [published Online First: 2018/05/26]
43. Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, et al. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood* 2017;129(1):82-87. doi: 10.1182/blood-2016-06-721878

V – Behandeling eerste lijn, intensieve therapie en autologe stamceltransplantatie (uitgangsvraag 4)

Aanbevelingen

		SORT grade
1	Patiënten worden gescreend voor mogelijkheid behandeling met intensieve therapie gezien langdurige PFS en OS die hierbij gehaald worden	B
2	Bij toepassen intensieve therapie gebruik stamcelmobilisatie zonder cyclofosfamide en high dose melfalan dosering 200 mg/m ²	C

Onderbouwing

Het is zeer belangrijk de eerstelijnsbehandeling bij patiënten met AL-amyloïdose aan te passen aan hun klinische conditie.²⁸ De cardiale risico inschatting is daarbij een belangrijk hulpmiddel, maar ook andere parameters moeten daarbij in overweging worden genomen, zie daarvoor tabel 1.

In tegenstelling tot de behandeling van MM is slechts een minderheid van ongeveer 20% van de patiënten onder de 70 jaar fit genoeg voor het ondergaan van een ASCT.⁴ Indien de selectie criteria niet goed worden toegepast, maar ook als het transplantatie centrum onvoldoende ervaring heeft, is het risico op overlijden door de stamceltransplantatie verhoogd.⁴⁴ Het voordeel van de hoge dosis melfalan (HDM) en de ASCT is de zeer lange progressievrije overleving (PFS) en goede OS die gezien wordt en beter is dan bij MM (tabel 3, figuur 1).^{45 46}

In Nederland is het gebruikelijk om, gelijk aan de behandeling van MM, inductie chemotherapie vooraf aan de HDM + ASCT te geven. Door therapie vooraf worden diepere responsen behaald en vindt een vorm van preselectie plaats van patiënten die chemotherapie beter verdragen, voordat de HDM wordt gegeven.⁴⁷ Het nadeel kan zijn dat door toxiciteit van de inductie therapie, patiënten niet meer toekomen aan de ASCT. Voorkeur heeft het om een inductie schema te geven dat bortezomib bevat en daarom wordt het cyclofosfamide-bortezomib-dexamethason (CyBorD) schema geadviseerd dat goed verdragen wordt en ook goede responsen geeft.²⁸ Meestal worden 3 tot 4 inductiekuren gegeven, zie tabel 2 en chemotherapie hoofdstuk niet-intensieve therapie.

V-1 Selectiecriteria voor HDM en ASCT

De selectie criteria kunnen wisselen per land en centrum. Tabel 1 is een opsomming van de criteria zoals ook toegepast in de HOVON AL-amyloïdose studies aangevuld met nieuwe inzichten.⁴⁸

V-2 Stamcelmobilisatie

Stamcelmobilisatie en aferese kunnen ongebruikelijke bijwerkingen hebben. Bij het gebruik van granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) is een syndroom van hypoxie en hypotensie beschreven, waarschijnlijk door de inductie van een “capillary leak syndrome”. De geadviseerde dosis van G-CSF is 10 mg/kg per dag voor 4 tot 5 dagen. De cyclofosfamide mobilisatie chemotherapie vooraf is meestal niet nodig, maar kan worden overwogen bij patiënten met hogere plasmacelinfiltratie in het beenmerg bij start (>10%) of bij patiënten met een lenalidomide voorbehandeling.

V-3 Autologe stamceltransplantatie

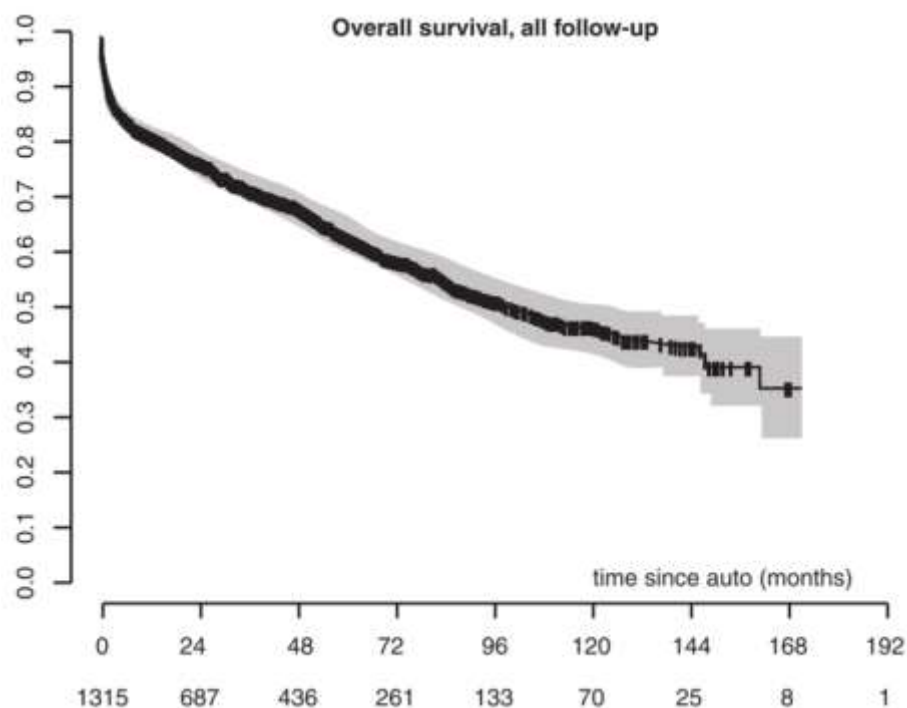
Het conditioneringsschema is HDM 200 mg/m². Lagere dosis melfalan is geassocieerd met verminderde hematologische respons en PFS, maar kan toegepast worden om de toxiciteit bij patiënten te verminderen.⁴⁹ De dosis wordt aangepast aan de nierfunctie van de patiënt. De aanbevolen minimale eGFR grens voor het ondergaan van een ASCT (tabel 1) is ≥ 30 ml/min. Toch kan een zeer selecte groep patiënten met een stabiele slechte nierfunctie of dialyse en geen tot minimale betrokkenheid van andere organen, soms wel een ASCT ondergaan in centra met veel ervaring en zorgvuldig multidisciplinair overleg vooraf. Lenalidomide onderhoudstherapie wordt niet standaard aangeraden na ASCT i.v.m. ontbreken van bewijs voor langere overleving en al goede en langdurige responsduur na ASCT.

Tabellen en figuren

Tabel 1. Selectiecriteria voor high dose melfalan en autologe stamceltransplantatie	
Leeftijd	≤ 70 jaar
ECOG-PS*	0, 1 of 2
NYHA	1 of 2
NT-proBNP BNP	< 5000 pg/ml of ng/L = < 590 pmol/L < 500 pg/ml = < 145 pmol/l
Troponine T of Troponine I	≤ 0.06 ug/L of ≤ 0.1 ng/mL
Ejectie fractie cor	$\geq 45\%$
Bloeddruk	Systole ≥ 90 mm Hg
eGFR	≥ 30 ml/min/ 1.73m ² or on dialysis
Bilirubine	≤ 2 x ULN
Symptomatic effusions	Niet aanwezig
* Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	

Tabel 2. Schema inductie chemotherapie met HDM en ASCT		
Therapie	Tijdslijnen	Aanvulling
CyBorD inductie, 3-4 maal	Cyclus a 28 dg	
Stamcelmobilisatie, zonder Cyclofosfamide priming. G CSF 10 μ g/kg	Start 4-6 wk na start laatste inductie kuur	
Aferese	Vanaf dag +4 na start G-CSF	Target CD34+ cellen voor 1 (tot 2 bij jongere patiënt) stamceltransplantatie
HDM 200 mg/m ² , aanpassing nierfunctie conform MM richtlijn	Vanaf 3 wk na feresse	Geen cyclofosfamide gebruikt en daarom snellere opname HDM mogelijk

Tabel 3. Recente publicaties HDM met ASCT.					
Publicatie	Type	Nr. patients	ORR (CR) %	TRM (%)	OS (%)
Landau et al ⁵⁰	Retrospectief	143	CR 43% bij 12 mnd (83 pts)	5%	Mediaan 10.4 jaar
Sanchorawala et al ⁵¹	Prospectief Bortezomib-dex inductie	35	ORR 100% CR 63%	8.5%	5 jaar 83%
Hazenberg et al ⁵²	Prospectief VAD inductie	69	ORR 46% CR 13%	4%	Mediaan 10 jaar
Parmar et al ⁵³	Retrospectief	80	ORR 75% CR 18.6%	7.5%	10 jaar 56%
Huang et al ⁵⁴	Prospectief fase III +/- Bortezomib-dex inductie (28 pt)	56	ORR 85.7% and 53.5% CR 67.9% and 35.7%	3.6%	2 jaars 95% en 69.4%
D'Souza et al ⁴⁴	Retrospectief	1536	ORR 71% CR 37% (2007-2012 cohort)	5% (2007-2012 cohort)	5 jaars 77% (2007-2012 cohort)
Cibeira et al ⁴⁹	Retrospective	421	CR 34%	5.6% (2004-2008 cohort)	Mediaan 6.3 jaar
Minnema et al ⁴⁷	Prospectief VD inductie	50	ORR 86% CR 46%, ITT 32%	0%	3 jaars OS 86%



Figuur 1: Overall survival (OS) van AL-amyloïdose patiënten behandeld met auto-HSCT tot 2010, EBMT data.⁵⁵

Referenties

4. Rutten KHG, Raymakers RAP, Hazenberg BPC, et al. Haematological response and overall survival in two consecutive Dutch patient cohorts with AL amyloidosis diagnosed between 2008 and 2016. *Amyloid* 2018;1-7. doi: 10.1080/13506129.2018.1536043

28. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016;128(2):159-68. doi: 10.1182/blood-2016-01-629790

44. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, 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. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4015
45. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(10):1302-7. doi: 10.1038/bmt.2013.53
46. Santhorawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood* 2015;126(20):2345-7. doi: 10.1182/blood-2015-08-662726
47. Minnema MC, Nasserinejad K, Hazenberg B, et al. Bortezomib-based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON 104 trial. *Haematologica* 2019;104(11):2274-82. doi: 10.3324/haematol.2018.213900 [published Online First: 2019/03/30]
48. Varga C, Comenzo RL. High-dose melphalan and stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis in the era of novel anti-plasma cell therapy: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant* 2018 doi: 10.1038/s41409-018-0284-4
49. Cibeira MT, Santhorawala 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(16):4346-52.
50. Landau H, Smith M, Landry C, et al. Long-term event-free and overall survival after risk-adapted melphalan and SCT for systemic light chain amyloidosis. *Leukemia* 2017;31(1):136-42. doi: 10.1038/leu.2016.229
51. Santhorawala V, Brauneis D, Shelton AC, et al. Induction Therapy with Bortezomib Followed by Bortezomib-High Dose Melphalan and Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Results of a Prospective Clinical Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1445-51. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.04.001
52. Hazenberg BP, Croockewit A, van der Holt B, et al. Extended follow up of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation after vincristine, doxorubicin, dexamethasone induction in amyloid light chain amyloidosis of the prospective phase II HOVON-41 study by the Dutch-Belgian Co-operative Trial Group for Hematology Oncology. *Haematologica* 2015;100(5):677-82. doi: 10.3324/haematol.2014.119198
53. Parmar S, Kongtim P, Champlin R, et al. Auto-SCT improves survival in systemic light chain amyloidosis: a retrospective analysis with 14-year follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(8):1036-41. doi: 10.1038/bmt.2014.115
54. Huang X, Wang Q, Chen W, 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. doi: 10.1186/1741-7015-12-2

55. Minnema MC, Schönland S. 81 Systemic Light Chain Amyloidosis. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., eds. *The EBMT Handbook*. 7 ed: Springer International Publishing 2019:609-14.

VI – Behandeling eerste lijn, niet-intensief (uitgangsvraag 5)

Aanbevelingen

		SORT grade
1	Chemotherapie met bortezomib 1/week in combinatie met oraal cyclofosfamide en dexamethason wordt aanbevolen als eerstelijns therapie	B
2	Alternatieve keuze, indien bortezomib niet mogelijk is, zijn lenalidomide-dexamethason en melfalan-dexamethason	B
3	De hematologische respons (VLK +/- M-proteïne) moet tijdens behandeling na elke cyclus gemeten worden en na behandeling elke 2-4 maanden. Het doel van deze frequente metingen tijdens therapie is om te kunnen wisselen van behandeling als deze niet adequaat blijkt te zijn. Dit is meestal na 3 cycli of na 2 cycli bij cardiaal belaste patiënten	C

Onderbouwing

De chemotherapeutische behandeling van AL-amyloïdose is gebaseerd op schema's zoals gebruikt worden in de behandeling van patiënten met MM. Hierbij worden aanpassingen gedaan in schema en dosering, anticiperend op de hogere behandelingstoxiciteit in relatie tot de gecompromitteerde vitale orgaanfuncties op basis van amyloïd depositie. Het doel en de uitdaging is om de maximaal tolereerbare effectieve therapie te starten bij deze kwetsbare populatie. Alhoewel in de afgelopen jaren het therapeutisch arsenaal aanzienlijk is toegenomen, zijn er slechts beperkt gecontroleerde (prospectieve) studies verricht met nieuwe middelen. In tabel 1 worden enkele recente publicaties met resultaten weergegeven. Participatie in klinische trials verdient daarom blijvende aanbeveling.

VI-1 Proteasoom inhibitor gebaseerde regimes

Proteasoomremming is een aantrekkelijk concept in de behandeling van amyloïdogene plasmacellen aangezien "mis gevouwen" lichte ketens het ubiquitine proteasoom systeem overladen en extra gevoelig zijn voor remming van dit systeem, wat apoptose kan induceren. Introductie van bortezomib en dexamethason was een belangrijke vooruitgang in de behandeling van AL-amyloïdose, later in combinatie met cyclofosfamide. Er is een prospectieve fase III studie gedaan met bortezomib in combinatie met melfalan en dexamethason (BMDex) versus MDex, maar deze studie is alleen als abstract gepubliceerd tot nu toe. Bij de meerderheid van de patiënten bestaat een snelle respons bij ook de eens per week dosering van bortezomib. Daarbij bleek in de HOVON 104 studie de 2 keer per week dosering te toxisch te zijn.⁴⁷ De meest gemelde bijwerkingen zijn gastro-intestinale toxiciteit, neuropathie, orthostase en cytopenie. Echter, er zijn ook aanwijzingen dat patiënten met een t(11;14) een minder diepe respons behalen met bortezomib en dat voor deze groep patiënten juist de alkyleerders een betere keuze kunnen zijn.³³ Omdat dit alleen retrospectief is uitgezocht en het standaard advies is om van behandellijn te wisselen indien na 3 cycli geen PR is behaald, blijft het huidige advies voor CyBorD kuren tot nu gehandhaafd.³⁹

Een Europese retrospectieve analyse van 230 patiënten in eerste lijn behandeld met CyBorD toonde een hematologische respons aan van 62%, waarvan tenminste 43% VGPR. Hierbij waren de orgaanrespons percentages beperkt tot 17% cardiale respons en 25% renale respons. Na een mediane follow-up van 25 maanden was de geschatte 3 jaars overleving 55% voor de totale populatie.⁵⁶ Een groot monocenter cohort rapporteerde in 913 nieuw gediagnosticeerde AL-amyloïdose patiënten behandeld met een bortezomib regime, een overall response rate (ORR) van 65%, met 49% CR/VGPR en een mediane overleving van 72 maanden.⁵⁷

In 2016 is de eerste European Myeloma Network (EMN) gerandomiseerde fase III studie in abstract vorm gepubliceerd, waarin MDex werd vergeleken met BMDex als eerstelijnsbehandeling.⁵⁸ Totaal zijn 110 patiënten geïnccludeerd. De hematologische respons na 3 cycli was 51 en 78% ($p=0.001$) met 28 en 53% CR/VGPR in de MDex, respectievelijk BMDex arm. Aan het einde van de behandeling (mediaan 5 kuren) was er een significant hogere overall hematologische respons in de BMDex behandelde groep (56% vs 81%, $p=0.005$), met 38% en 64% CR/VGPR in de MDex en BMDex arm ($p=0.002$). Cardiale respons werd gezien in 24% en 38% in respectievelijk de MDex en BMDex arm ($p=0.119$). Renale respons werd gezien in 48% van beide studie armen. Na een mediane follow-up van 25 maanden waren 24% en 15% van de patiënten overleden in de MDex, respectievelijk BMDex arm (OS ns). Gezien deze voorlopige uitslagen, kan bij een contra-indicatie voor cyclofosfamide ook BMDex gegeven worden.

Indien pijnlijke en > graad 1 perifere neuropathie aanwezig is, is er een relatieve contra-indicatie voor bortezomib en zal ook eerder voor MDex of lenalidomide-dex gekozen moeten worden.

Er is tot op heden weinig ervaring met de proteasoomremmers ixazomib en carfilzomib in de eerstelijnsbehandeling. Gezien de bekende cardiale toxiciteit van carfilzomib heeft dit middel geen voorkeur, alhoewel er wel een kleine studie met 5 patiënten is gepubliceerd met goede resultaten. De gebruikte dosering was 20 mg/m² waarbij 3 patiënten na cyclus 1 een dosisverhoging naar respectievelijk 36 mg/m² en 56 g/m² verdroegen en alle patiënten behaalden een VGPR of beter.⁵⁹

VI-2 Alkylerende middelen, in combinatie met steroiden

Sedert ruim 15 jaar is de behandeling met MDex een effectieve orale eerstelijnsbehandeling gebleken bij intermediair risico AL-amyloïdose patiënten die niet in aanmerking komen voor ASCT en die ongeschikt zijn voor behandeling met bortezomib. De tolerantie is goed met cytopenie als belangrijkste dosisbeperkende toxiciteit. MDex geeft een hematologische respons van 76% waarvan 31% CR en een mediane overleving van 7.4 jaar.^{60 61} De cardiale respons was 37%. In een studie met patiënten met ernstige cardiale betrokkenheid bleek MDex echter ook forse common toxicity criteria (CTC) graad 3-4 non-hematologische toxiciteit te geven met een ORR van 44% en CR in 11% van de patiënten, waardoor deze behandeling voor deze patiëntengroep minder geschikt is.⁶²

VI-3 IMiD gebaseerde regimes

Behandeling met de IMiDs thalidomide, lenalidomide en pomalidomide in combinatie met cyclofosfamide en/of dexamethason bij patiënten met AL-amyloïdose is effectief gebleken in fase II studies, veelal in de recidief setting uitgevoerd. Thalidomide in combinatie met dexamethason is weliswaar actief, maar heeft een matige tolerantie bij patiënten met AL-amyloïdose i.v.m. neurotoxiciteit en obstipatie.⁶³ Thalidomide in lage dosering en in combinatie met cyclofosfamide en dexamethason (CTD) werd redelijk verdragen met een hematologische respons van 74% waarvan 21% CR en 53% PR in een populatie van 75 patiënten waarvan 44 in recidief setting. De gebruikte dosering thalidomide was 100-200 mg per dag. Bijwerkingen bestonden vooral uit polyneuropathie, hartfalen en slaperigheid, en in 25% van de patiënten was er sprake van symptomatische bradycardie.⁶⁴ CTD chemotherapie is behalve effectief ook stamcelsparend, dit in tegenstelling tot de combinatie MDex. Of CTD ook een effectievere therapie is dan MDex is, vanwege

het ontbreken van gerandomiseerde studies, niet bekend en gezien de toxiciteit van thalidomide is het advies om dit middel niet in eerste lijn voor te schrijven.

Lenalidomide met dexamethason al dan niet met de toevoeging van een alkyleerder melfalan of cyclofosfamide, is een effectieve therapie voor eerste lijn of recidief behandeling van AL-amyloïdose.⁶⁵⁻⁶⁸ In de studie van Cibeira *et al.* waarin alleen *de novo* patiënten werden geïncludeerd, werd een CR/VGPR respons behaald in 43% van de patiënten. In een recente prospectieve single center fase II studie werden 50 patiënten in eerste lijn behandeld met 6 cycli lenalidomide, melfalan en dexamethason (deze combinatie is in NL niet geregistreerd). Na 6 maanden was er sprake van CR in 9 (18%), VGPR in 16 (32%) en PR in 9 (18%) patiënten.⁶⁹

Er zijn een aantal bijzondere aspecten aan het gebruik van lenalidomide bij AL-amyloïdose patiënten. Ten eerste kan het soms >2 cycli duren voordat een PR wordt bereikt en moet er dus mogelijk iets langer gewacht worden voordat van therapie wordt gewisseld. De dosering van 25 mg is te toxisch gebleken en de maximale dosering is 15 mg, eventueel nog verder te verlagen bij nierfunctiestoornissen. Als laatste blijkt dat bij 85% van de patiënten na starten van lenalidomide, een stijging van de biomarkers BNP of NT-proBNP wordt gezien zonder daarbij toename van klinisch hartfalen en onafhankelijk van gebruik van dexamethason, nierfalen etc. Dit nog onbegrepen fenomeen lijkt dus niet te duiden op orgaanprogressie en moet dus ook niet leiden tot staken van de therapie, maar deze patiënten moeten uiteraard wel zorgvuldig vervolgd worden voor klinische kernmerken van hartfalen.⁷⁰

VI-4 Hematologische respons tijdens en na behandeling

In het grootste deel van de AL-amyloïdose patiënten is de VLK bepaling in het serum de meest effectieve methode voor het monitoren van klonale ziekte. Serum VLK moet tijdens de behandeling na elke cyclus van chemotherapie bepaald worden en na behandeling elke 1-3 maanden. Het gebruik van de dVLK wordt ook geadviseerd voor monitoring van de ziekte en is toepasbaar bij nierinsufficiëntie. Een dVLK van 50 mg/l bij diagnose is gedefinieerd als noodzakelijk voor gebruik van veranderingen in dVLK als biomarker, dit omvat ongeveer 85% van de nieuw gediagnosticeerde AL-amyloïdose patiënten. 10-15% van de AL-amyloïdose patiënten hebben slechts een minimaal abnormale VLK (dVLK <50 mg/l) en voor deze patiënten is het gebruik van de VLK bepaling niet accuraat voor monitoring van therapierespons. Daarom kan een meetbaar M-proteïne, gedefinieerd als >5 g/l, nuttig zijn voor monitoring van respons in deze groep patiënten. 1-2% van AL-amyloïdose patiënten mist een meetbare serum- of urinemarkers om de respons te monitoren. Follow-up beenmergonderzoek is meestal niet nuttig of zelfs misleidend, vanwege de subtiele aard van de plasmaceldyscrasiën bij de meeste patiënten en de inherente sampling error. De waarde van het bepalen van de MRD met behulp van hooggevoelige flowcytometrie na chemotherapie is onderwerp van lopende studies en kan mogelijk een rol spelen bij monitoring van respons in de groep patiënten bij wie geen meetbare serum- of urinemarkers aanwezig is.³⁹

Tabellen en figuren

Tabel 1. Recente publicaties eerstelijns therapie stadium II & III AL-amyloïdose, zonder ASCT					
Referentie	Regime	Aantal patiënten	Hematologische respons ORR (CR, VGPR) %	PFS (mediaan in maanden)	OS (mediaan in jaren)
Palladini⁶⁰	MDex	119	76 (31,29)	30	7.4
Venner⁷¹	VCD	69	71 (40.5, 41)	28	96% na 1 jr.
	CTD	69	80 (24.6,-)	14	92% na 1 jr.
Palladini⁵⁶	CyBorD	128	66 (20, 27)	13	5
Hegenbart⁶⁹	LenMelDex	50	50 (18, 32)	25.1	67.5

Referenties

33. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, 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. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4947 [published Online First: 2015/03/18]
39. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;168(2):186-206. doi: 10.1111/bjh.13155
47. Minnema MC, Nasserinejad K, Hazenberg B, et al. Bortezomib-based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON 104 trial. *Haematologica* 2019;104(11):2274-82. doi: 10.3324/haematol.2018.213900 [published Online First: 2019/03/30]
56. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126(5):612-5. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302
57. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood* 2019;134(25):2271-80. doi: 10.1182/blood.2019000834 [published Online First: 2019/10/04]
58. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al. A Randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis. *Blood* 2016;128(22):646-46. doi: 10.1182/blood.V128.22.646.646
59. Manwani R, Mahmood S, Sachchithanantham S, et al. Carfilzomib is an effective upfront treatment in AL amyloidosis patients with peripheral and autonomic neuropathy. *Br J Haematol* 2019 doi: 10.1111/bjh.16122 [published Online First: 2019/08/08]
60. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 2014;99(4):743-50. doi: 10.3324/haematol.2013.095463
61. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110(2):787-88.
62. 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(4):522-28.
63. 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(7):2949-51.
64. 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(2):457-64.
65. Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ, et al. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain

- amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;170(6):804-13. doi: 10.1111/bjh.13500 [published Online First: 2015/05/15]
66. 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(2):465-70.
 67. 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(23):4777-82.
 68. 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(2):492-96.
 69. Hegenbart U, Bochtler T, Benner A, 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. doi: 10.3324/haematol.2016.163246 [published Online First: 2017/05/20]
 70. 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(10):757-59.
 71. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 2014;28(12):2304-10. doi: 10.1038/leu.2014.218

VII – Tweede- en verdere lijnsbehandeling (uitgangsvraag 6)

Aanbevelingen

		SORT grade
1	Recidief behandeling wordt gestart bij bevestigde hematologische progressie, vooral bij patiënten met ernstige (cardiale) orgaan betrokkenheid om verder orgaanfalen te voorkomen	B
2	Recidief behandeling volgt de standaard overwegingen zoals ook voor MM gelden in therapiekeuze en vergoedingsstatus	B

Onderbouwing

Tweedelijns therapie wordt gestart bij zowel onvoldoende respons op eerstelijnsbehandeling als bij een bevestigd hematologisch recidief. Onvoldoende hematologische respons op eerstelijns therapie is gedefinieerd als minder dan bereiken PR na 2-3 kuren. Bij hematologische progressie na een initieel goede respons, al dan niet gecombineerd met toename van de orgaanfunctie wordt over het algemeen niet verdere orgaanprogressie afgewacht en dus relatief snel gestart met nieuwe behandeling. Zeker indien er sprake is van cardiale betrokkenheid, dient tweedelijns therapie gestart te worden zodra de VLKs oplopen.⁷² Er is een interessante discussie gepubliceerd waarin de voor en nadelen van vroeg starten van recidief behandeling besproken worden.^{73,74} Uit retrospectieve data analyses blijkt dat starten van recidief behandeling voordat er orgaanprogressie is, een betere overleving geeft, mediaan volgt orgaanverslechtering 6 maanden na een stijging van 50% van de dVLK in 85% van de patiënten. Echter, bij patiënten met meer subtiele stijging na een diepe en langdurige response na ASCT, duurde het mediaan 14 maanden voordat er orgaanprogressie was. Het risico dat een patiënt heeft bij hematologische progressie op orgaanprogressie verschilt dus per patiënt en moet individueel goed ingeschat worden.

Er zijn geen gerandomiseerde fase III studies die aantonen welke therapie het meest effectief is als tweedelijnsbehandeling. Patiënten met een recidief AL-amyloïdose reageren over het algemeen goed op therapie en hebben minder hoge kans op therapie-gerelateerde sterfte dan bij diagnose. Indien langdurige en diepe respons is opgetreden, kan herhalen van eerstelijns therapie een goede optie zijn. Andere tweedelijns therapie opties, voortkomend uit fase I en II studies, staan samengevat in tabel 1. Een recente retrospectieve analyse in 366 patiënten toonde dat de keuze van de tweedelijns therapie geen wezenlijk invloed heeft op de ‘time to next treatment’ of algehele overleving.⁷⁵ Dus er is geen duidelijke voorkeur voor een specifiek type recidief therapie, de basale richtlijnen zoals ook bij MM behandeling gebruikt kunnen daarbij een handleiding geven.

VII-1 IMiDs

IMiDs worden vaak gebruikt in de recidief setting. Lenalidomide en pomalidomide geven in de recidief setting een hematologische respons van 40-60%. IMiDs gecombineerd met een alkyleerder geven een nog hogere responskans, maar gaan gepaard met meer toxiciteit en meer myelosuppressie, en omdat gerandomiseerde studies ontbreken is onduidelijk of dit nodig is. Lenalidomide dosering dient te worden

aangepast aan de nierfunctie en maximale dosering is 15 mg bij AL-amyloïdose patienten.⁷⁶ Pomalidomide kan wel in standaard doseringen worden gegeven.⁷⁷

Twee prospectieve fase II studies met lenalidomide laten zien dat de combinatie met dexamethason effectief is met hematologische respons kansen variërend tussen 45-65%.^{66 68} De studies geven geen PFS of OS data. Lenalidomide monotherapie is onvoldoende werkzaam. De toxiciteit is vergelijkbaar met het beeld dat gezien wordt bij MM patiënten: beenmerg remming, moeheid, veneuze trombo-embolie (VTE), huiduitslag en oedeem, maar ook onbegrepen stijging cardiale markers (zie verder eerstelijns therapie). Pomalidomide met dexamethason is effectief in recidief patiënten met 48% ORR, een tijd tot respons van bijna 2 maanden en mediane OS en PFS van respectievelijk 28 en 14 maanden.⁷⁷

VII-2 Proteasoomremmers

Ixazomib toonde effectiviteit in een fase I/II studie voor recidief patiënten, vooral in bortezomib-naïeve patiënten.⁷⁸ Een gerandomiseerde fase 3 studie vs 'physician's best choice' is recent vroegtijdig afgesloten. Deze grote internationale Tourmaline studie met 168 patiënten, waarbij ixazomib-dexamethason werd vergeleken met diverse andere therapieën, is op American Society of Hematology (ASH) 2019 gepresenteerd. Er werd daarbij geen verschil in hematologische response gezien (53% vs 51%, CR 26% vs 18%) maar wel significant minder orgaanfalen of overlijden bij 2 jaar in de experimentele arm.⁷⁹ Gebruik van carfilzomib in de recidief setting is alleen in abstract vorm verschenen. Carfilzomib toonde een goede effectiviteit in een fase 1/2 studie met een 63% ORR, maar ook CTC graad 3-4 cardio-pulmonale bijwerkingen in 36% van de patiënten.

In een prospectieve fase I/II studie met bortezomib monotherapie bij 70 recidief patiënten bleken zowel de 1 als de 2 maal wekelijkse doseringen van bortezomib mogelijk te zijn.⁸⁰ De kans op hematologische respons was 68% in de hogere dosis groepen, en de tijd tot eerste respons in het tweemaal per week schema mediaan 3 weken. Wel waren frequent dosisreducties nodig, en het mediane aantal cycli dat gegeven werd was 8. De meest frequent voorkomende bijwerkingen waren, behalve de al eerder genoemde bijwerkingen, ook anemie en trombocytopenie, hoesten, duizeligheid en huidafwijkingen. De eenmaal per week dosering van 1.6 mg/m² op dg 1, 8, 15 en 22 in een 35 daags schema is even effectief als het tweemaal per week schema en gaf minder bijwerkingen. Het advies is om net als bij eerstelijnsbehandeling van AL-amyloïdose de bortezomib 1 keer per week te gebruiken. De subcutane toediening geeft, net als bij patiënten met MM, minder bijwerkingen en dient bij amyloïdose patiënten op deze toedieningswijze gegeven te worden.⁸¹

VII-3 Daratumumab

De plasmacellen bij AL-amyloïdose hebben hoge CD38-expressie.⁸² Daratumumab monotherapie (met dexamethason als premedicatie) wordt goed verdragen en is effectief in een retrospectieve analyse met recidief patiënten met een hematologische responskans van 76%, en bereiken van een CR in 36% van de patiënten. Wel dient rekening te worden gehouden met het grote infuus volume bij i.v. toediening, met name bij het eerste infuus (1000 ml -> 500 ml). De mediane tijd tot respons was 1 maand. Recent zijn 2 kleinere prospectieve studies verschenen en een grotere retrospectieve analyse samen met een editorial die de studies samenvat.^{40 83-85} Uit de studies blijkt dat daratumumab toediening veilig is en indien een respons optreedt deze snel komt na al 4 infusies, i.e. 1 maand behandeling. Bij uitblijven respons na 4 infusies is langer doorgaan waarschijnlijk niet zinvol. Het responspercentage CR+VGPR in de 3 studies met alleen daratumumab en een corticosteroid was tussen de 56 en 86%. In de studie van de Duitse studiegroep is ook een groep beschreven die bortezomib toevoegt aan daratumumab, maar deze groep lijkt het niet duidelijk beter te doen. Verschillend was de duur van de daratumumab behandeling, in de 2 prospectieve studies was dit respectievelijk 6 en 24 maanden en in de grotere studie niet duidelijk beschreven maar geschat op 5 maanden. Alhoewel het lijkt dat daratumumab niet tot aan progressie

hoeft te worden gegeven aan patiënten die een goede en diepe respons halen, is het momenteel niet duidelijk hoelang de daratumumab behandeling moet worden doorgezet.

In de eerstelijnsbehandeling is daratumumab toegevoegd aan het CyBorD regime in de gerandomiseerde fase III Andromeda studie, waarvan de inclusie gesloten is. Een EMN studie in het UMC Utrecht is waarschijnlijk tot eind 2020 open voor inclusie voor daratumumab s.c. eerste lijn bij patiënten met een cardiaal stadium IIIb hartfalen, zie <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04131309>. Er zijn geen gegevens bekend over combinatie studies met daratumumab bij AL-amyloïdose patiënten in de recidief setting en dit wordt daarom niet apart besproken. Echter, bij fitte patiënten kan dit zeker overwogen worden, omdat de gegevens tot nu toe geen aanleiding geven tot verhoogde toxiciteit bij combinatie therapieën met daratumumab.

Tabellen en figuren

Tabel 1. Recente publicaties tweedelijns therapie AL-amyloïdose					
Referentie	Regime	Aantal patiënten	Hematologische respons ORR (CR, VGPR) %	PFS (mediaan in mnd)	OS (mediaan in jr)
Reece ⁸⁰	bortezomib	70	60 (24/...)	77% na 1 jaar	90% na 1 jaar
Mahmood ⁷⁶	lena-dex	84	61 (20/8)	73% na 2 jaar	84% na 2 jaar
Palladini ⁷⁷	pom-dex	28	68 (4/25)	16	2.5
Santhorawala ⁷⁸	ixazomib	27	52 (10/33)	15	85% na 1 jaar
Kaufman ⁸⁶	daratumumab	25	76 (36/24)	NR	NR

Referenties

40. Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, Tolerability, and Response Rates of Daratumumab in Relapsed AL Amyloidosis: Results of a Phase II Study. *Blood* 2020 doi: 10.1182/blood.2019004436 [published Online First: 2020/01/25]
66. 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(2):465-70.
68. Sanchorawala 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(2):492-96.
72. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood* 2018;131(5):525-32. doi: 10.1182/blood-2017-04-780544
73. Palladini G, Merlini G. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Adv* 2019;3(2):212-15. doi: 10.1182/bloodadvances.2018021253 [published Online First: 2019/01/24]
74. Sanchorawala V. Delay treatment of AL amyloidosis at relapse until symptomatic: devil is in the details. *Blood Adv* 2019;3(2):216-18. doi: 10.1182/bloodadvances.2018021261 [published Online First: 2019/01/24]
75. Tandon N, Sidana S, Gertz MA, et al. Treatment patterns and outcome following initial relapse or refractory disease in patients with systemic light chain amyloidosis. *Am J Hematol* 2017;92(6):549-54. doi: 10.1002/ajh.24723 [published Online First: 2017/03/18]
76. Mahmood S, Venner CP, Sachchithanantham S, et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br J Haematol* 2014;166(6):842-8. doi: 10.1111/bjh.12973 [published Online First: 2014/06/17]
77. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2017;129(15):2120-23. doi: 10.1182/blood-2016-12-756528
78. Sanchorawala V, Palladini G, Kukreti V, 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. doi: 10.1182/blood-2017-03-771220
79. Dispenzieri A, Kastiris E, Wechalekar AD, et al. Primary Results from the Phase 3 Tourmaline-AL1 Trial of Ixazomib-Dexamethasone Versus Physician's Choice of Therapy in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Primary Systemic AL Amyloidosis (RRAL). *Blood* 2019;134(Supplement_1):139-39. doi: 10.1182/blood-2019-124409
80. Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala 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
81. 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(5):431-40. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X [published Online First: 2011/04/22]

82. Matsuda M, Gono T, Shimojima Y, et al. Phenotypic analysis of plasma cells in bone marrow using flow cytometry in AL amyloidosis. *Amyloid* 2003;10(2):110-6. doi: 10.3109/13506120309041732 [published Online First: 2003/09/11]
83. Dispenzieri A. AL patients don't dare go without dara. *Blood* 2020;135(18):1509-10. doi: 10.1182/blood.2020005436 [published Online First: 2020/05/01]
84. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood* 2020;135(18):1517-30. doi: 10.1182/blood.2019003633 [published Online First: 2020/02/29]
85. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood* 2020;135(18):1531-40. doi: 10.1182/blood.2019004369 [published Online First: 2020/02/29]
86. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017;130(7):900-02. doi: 10.1182/blood-2017-01-763599 [published Online First: 2017/06/16]

VIII – Ondersteunende behandelingen (uitgangsvraag 7)

Aanbevelingen

		SORT grade
1	Overvulling bij hartfalen en nefrotisch syndroom wordt voornamelijk bestreden met lisdiuretica en aanvullend een mineralocorticoid receptorantagonist	B
2	Standaard behandelingen voor hartfalen en nefrotisch syndroom worden vaak slecht verdragen, zijn niet bewezen effectief en mogelijk wel schadelijk, en dienen met specifieke amyloïdose kennis te worden ingezet	B
3	Elke amyloïdose patiënt krijgt specifieke voedingsondersteuning gericht op de specifieke kenmerken bij die patiënt en bij chemotherapie	B
4	Het gebruik van trombose profylaxe bij IMiD-bevattende therapie wordt geadviseerd, conform bij multipel myeloom	B
5	Wat betreft infectiepreventie wordt herpesprofylaxe middels valaciclovir geadviseerd bij proteasoomremmers, en antibioticaprofylaxe bij dexamethason >20 mg/week	B

Onderbouwing

Kenmerkend voor AL-amyloïdose is de verminderde werking van meerdere organen, waardoor patiënten gemakkelijk orgaanfalen manifesteren tijdens therapie, zelfs in patiënten met vooraf ogenschijnlijk normale orgaanfunctie. Door de multisysteemziekte is het belangrijk om in het behandelcentrum multidisciplinaire zorg georganiseerd te hebben met toegang tot zorg en ondersteuning bij afdelingen hematologie, cardiologie, nefrologie, neurologie en maag-darm-leverziekten. Dit wordt het beste bereikt bij concentratie van zorg, zodat zorgverleners meer expertise bij deze complexe en fragiele patiënten kunnen opbouwen.

Er zijn vele onderzoeken gestart naar anti-amyloïd therapieën, meeste antistof gebaseerd, die door directe binding aan amyloïd, macrofagen stimuleren voor amyloïd fagocytose. Echter deze medicijnen bleken ineffectief in fase III studies of te toxisch en momenteel is er geen anti-amyloïd medicijn geregistreerd.^{87 88}

VIII-1 Nefrotisch syndroom en nierfalen

Behandeling bestaat vooral uit lisdiuretica, eventueel gecombineerd met kalium sparende mineralocorticoid receptorantagonisten, zoals spironolacton. Zout- en vochtrestrictie is meestal ook gewenst om de vullingsstatus te handhaven. Soms kunnen albumine infusies behulpzaam zijn om betere werking van de lisdiuretica te verkrijgen. Hypertensie komt zeer weinig voor, maar indien aanwezig moet dit behandeld worden met ACE remmers of AII-antagonisten vanwege het mogelijk anti-proteïnurisch effect van deze middelen. Echter bij cardiale betrokkenheid en hypotensie en ook bij starten van bortezomib therapie wordt niet geadviseerd deze medicijnen specifiek voor het mogelijke anti-proteïnurisch effect voor te schrijven i.v.m. de bijwerkingen.³⁹ Hypercholesterolemie bij nefrotisch syndroom kan behandeld worden met cholesterolverlagers, maar soms, bij herstel nefrotisch syndroom,

kunnen deze ook weer gestopt worden. Antistolling wordt niet geadviseerd gezien het bloedingsrisico, en omdat niervenetrombose in de praktijk zelden wordt gezien.

Dialyse is zeker mogelijk bij eindstadium nierfalen zonder ernstig hartfalen en verbetert de overleving.⁸⁹ Er is geen bewijs of hemodialyse of peritoneaal dialyse beter is, maar hemodialyse wordt bij hypotensie soms slecht verdragen. In een goed geselecteerde groep patiënten (performance status, goede remissie status) is niertransplantatie mogelijk. In twee recente artikelen is de overleving beschreven van AL-amyloïdose patiënten die een niertransplantatie ondergingen tussen 1987-2017⁹⁰ en 2005-2020⁹¹. In het eerste artikel was de mediane follow-up 7.2 jaar met een mediane patiënt overleving vanaf niertransplantatie van 10.5 jaar. In het tweede artikel was de mediane follow-up 8.9 jaar met een mediane patiënt overleving van 9 jaar. Vooral patiënten met een goede hematologische respons (CR of VGPR) hadden een betere overleving en, ondanks dat dit een oudere groep is dan de niet-amyloïdose niertransplantatie patiënten, zijn de uitkomsten vergelijkbaar met deze groep.

VIII-2 Hartfalen en hartritmestoornissen

Ook bij klinisch hartfalen zijn lisdiuretica, al dan niet aangevuld met spironolacton/ mineralocorticoid receptorantagonisten, de belangrijkste medicatie om overvulling tegen te gaan. Typisch voor het hartfalen (HF) is de behouden linkerventrikel ejectiefractie (EF) met rechtszijdige overvulling (HFpEF). Patiënten waar ook de EF verminderd is, hebben een slechte prognose. Door het restrictieve karakter is het belangrijk om voldoende vullingsstatus te behouden, omdat bij ondervulling de output wegvalt. ACE-remmers worden vaak slecht verdragen en kunnen hypotensie geven en het is onduidelijk of deze middelen, indien verdragen, nuttig zijn.³⁹ Ca-antagonisten worden zeer sterk afgeraden vanwege het slecht voorspelbare effect op geleiding, prikkelbaarheid en contractiekracht.⁹² Digitalis zou wel gegeven kunnen worden met lagere startdoseringen en onder zeer strikte controle.⁹³ De meest voorkomende ritmestoornissen zijn atriumfibrilleren en atriumflutter, maar ook ventriculaire ritmestoornissen komen voor. B-blokkade is mogelijk, maar moet voorzichtig worden gegeven, omdat ze hartfalen kunnen verergeren. Bij een gefixeerd slagvolume is namelijk de hartfrequentie de enige manier om cardiac output te vergroten. Amiodarone lijkt redelijk te worden getolereerd bij patiënten met ritmestoornissen. Bij persistent aatriumfibrilleren is er een indicatie voor antistolling.

Het ECG is typisch bij cardiale amyloïdose patiënten en dus behulpzaam bij de verdenking op amyloïdose, maar ook belangrijk om QTc tijd te bepalen. Er moet speciale aandacht zijn voor QTc-verlengende therapie, zoals anti-emetica en profylactische antibiotica die worden gebruikt bij chemotherapie, gezien de kans op levensbedreigende ritmestoornissen. Indien deze toch worden gegeven moet het onder monitoring van de QTc tijd gebeuren. Ventriculaire ritmestoornissen komen voor, maar het routinematig implanteren van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) wordt afgeraden, omdat de oorzaak van plotselinge hartdood meestal bradycardie is of elektromechanische dissociatie. Een pacemaker implantatie kan worden overwogen, zoals bij iedere patiënt die voldoet aan de gebruikelijke indicatie. Harttransplantatie is in Nederland niet mogelijk voor deze groep patiënten.

Er zijn aanwijzingen dat doxycycline (2 dd 100mg) in patiënten met hartfalen (stadium IIIa) een gunstig klinisch effect kan hebben en daardoor langere overleving.⁹⁴ Doxycycline kan interfereren met de amyloïd fibril formatie en daarmee ook de cardiotoxische effecten van deze fibrillen op de contractiliteit.⁹⁵ Een prospectieve gerandomiseerde studie met een doxycycline interventie is momenteel gaande (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474458>). Doxycycline moet chronisch gegeven worden voor minimaal 6 maanden tot een jaar, maar wordt door bijwerkingen niet altijd verdragen.

VIII-3 Neuropathie

VIII-3.1 Autonome neuropathie: hypotensie

Orthostase en hypotensie komen veelvuldig voor door autonome neuropathie en kunnen worden verergerd door de behandeling van hartfalen en het nefrotisch syndroom met diuretica en ACE-remming. Alhoewel depositie van amyloïd in de bijniere vaak voorkomt, wordt bijnierinsufficiëntie zelden gezien. Als patiënten de lage bloeddruk verdragen, zijn voornamelijk houdings- en bewegingsadviezen belangrijk. Indien er wel klachten zijn, kunnen deze worden bestreden met steunkousen, fludrocortison of midodrine. Behandeling met midodrine (alpha-1 agonist) lijkt het meest effectief. De startdoserings is 2,5 mg 3 keer per dag, op te hogen tot maximaal 15 mg 3 keer per dag. Het medicijn wordt meestal niet vergoed voor deze indicatie. Fludrocortison kan niet gegeven worden aan patiënten met hartfalen die dagelijks diuretica gebruiken.³⁹

VIII-3.2 Sensorische neuropathie

Ook deze klacht komt veelvuldig voor bij patiënten en heeft geen specifieke therapie. Monitor bij gebruik van bortezomib de neuropathie zorgvuldig.⁹⁶ Bij pijnlijke neuropathie kunnen specifieke pijnstillers, zoals gabapentine of pregabaline, worden voorgeschreven.

VIII-4 Bloedingen

Bloedingen komen frequent voor, voornamelijk door vasculopathie door gegeneraliseerde amyloïd depositie in de bloedvaten en dit geeft de typische huidbloedingen in gelaat en hals. Ook na operaties en biopsieën worden meer bloedingen gezien. Daarnaast kunnen er stollingsstoornissen optreden waarvan factor X-deficiëntie de meest voorkomende is. Hiervoor is geen effectieve therapie bekend. Een eventuele ernstige bloeding die ondersteunende therapie nodig heeft, kan worden behandeld met conventionele ondersteunende maatregelen (factor suppletie, bloedplaatjestransfusie). Bij een bekende factor X-deficiëntie kan bij ernstige bloeding factor X-concentraat overwogen worden.

VIII-5 Darmklachten en voeding

Darmklachten zijn vaak moeilijk te behandelen en kunnen optreden bij zowel autonome neuropathie en bij amyloïd depositie in de darmwand zelf. Dit onderscheid is moeilijk te maken. 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.³⁹ Incidenteel is parenterale voeding nodig, vaak wel bijvoeding. Consultatie bij een gespecialiseerd diëtiste, die zowel kennis heeft over hartfalen, nierfalen, als ook voedingsadviezen tijdens chemotherapie, is voor elke patiënt noodzakelijk.

VIII-6 Trombose profylaxe

Conform bij multipel myeloom, adviseert de werkgroep het gebruik van trombose profylaxe bij IMiD-bevattende therapie, als volgt:

- Carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag vanaf de start tot 2 maanden na einde van een IMiD-bevattende therapie.
- Bij trombose in de voorgeschiedenis, combinatie van een IMiD met doxorubicine of hoge dosis dexamethason (>480 mg/maand of equivalent) adviseert de werkgroep profylaxe met LMWH vanaf de start tot het staken van de behandeling.

Echter bestaat bij amyloïdose een verhoogde bloedingsneiging voornamelijk door vasculopathie door gegeneraliseerde amyloïd depositie in de bloedvaten, zie het bovenstaande kopje bloedingen. Dus hoewel bij het gebruik van IMiDs wel tromboseprofylaxe wordt geadviseerd, dient dit bij amyloïdose patiënten wel op individueel patiënten niveau afgewogen te worden ten opzichte van het bloedingsrisico. Een goede bloedingsanamnese is hierbij essentieel.

Onderbouwing

Recent is in een gerandomiseerde studie de effectiviteit van carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag vergeleken met LMWH (Enoxaparin) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten die behandeld werden met lenalidomide-dexamethason inductie, gevolgd door lenalidomide-melfalan-prednison (MPR) onderhoud. Dit laatste werd gerandomiseerd tegen hoge dosis melfalan, echter vanaf inductie met lenalidomide-dexamethason werden deze patiënten niet meer in de analyse betrokken. De incidentie van trombotische events, zowel diep veneuze trombose (DVT) als pulmonaire embolie (PE) bleken niet significant verschillend.⁹⁷

Tromboseprofylaxe dient te bestaan uit carbasalaatcalcium (Ascal®) 100 mg/dag tot 2 maanden na het stoppen van een IMiD-bevattende therapie. Carbasalaatcalcium dient te worden vervangen door laagmoleculairgewicht-heparine (bijvoorbeeld nadroparine (Fraxiparine®) 2850 anti-Fxa IE) indien er additionele risicofactoren zijn voor trombose, zoals voorgaande trombose, combinatiebehandeling met doxorubicine of bij een hoge dosis dexamethason van meer dan 460 mg/maand.⁹⁸

VIII-7 Infectiepreventie

VIII-7.1 Profylaxe

- De werkgroep adviseert herpes profylaxe met valaciclovir tweemaal daags 500 mg, vanaf de start tot 3 weken na het staken van een proteasoomremmer (bortezomib, ixazomib of carfilzomib) of daratumumab.
- De werkgroep adviseert antibioticaprofylaxe ter preventie van met name grampositieve coccen en pneumocystis jirovecii bij therapie waar corticosteroiden (dexamethason \geq 20 mg/week of equivalent) deel van uitmaken. Bij ouderen, patiënten met co-morbiditeit of bij therapieschema's waar neutropenie te verwachten is, kan tevens overwogen worden antibioticaprofylaxe ter preventie van gramnegatieve micro-organismen te geven.

VIII-7.2 Vaccinaties

- Wanneer AL-amyloïdose tezamen met MM voorkomt, worden de vaccinaties geadviseerd, conform de MM behandelrichtlijn. Voor AL-amyloïdose, zonder de aanwezigheid van MM worden geen vaccinaties geadviseerd.

Referenties

39. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;168(2):186-206. doi: 10.1111/bjh.13155

87. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1097-103. doi: 10.1200/JCO.2015.63.6530
88. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Sci Transl Med* 2018;10(422) doi: 10.1126/scitranslmed.aan3128 [published Online First: 2018/01/05]
89. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansi L, et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(6):674-81.
90. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int* 2019;95(2):405-11. doi: 10.1016/j.kint.2018.09.021 [published Online First: 2018/12/26]
91. Cohen OC, Law S, Lachmann HJ, et al. The impact and importance of achieving a complete haematological response prior to renal transplantation in AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2020;10(5):60. doi: 10.1038/s41408-020-0325-2 [published Online First: 2020/05/24]
92. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, et al. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. *Am J Cardiol* 1985;55(13 Pt 1):1646. doi: 10.1016/0002-9149(85)90996-8 [published Online First: 1985/06/01]
93. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contraindicated or cautious use? *Amyloid* 2018;25(2):86-92. doi: 10.1080/13506129.2018.1449744 [published Online First: 2018/03/14]
94. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7(3):e546. doi: 10.1038/bcj.2017.26
95. Ward JE, Ren R, Toraldo G, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. *Blood* 2011;118(25):6610-7. doi: 10.1182/blood-2011-04-351643
96. Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S, et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2411-20. doi: 10.1007/s00520-015-3032-y
97. Larocca A, Cavallo F, Brinchen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119(4):933-9; quiz 1093. doi: 10.1182/blood-2011-03-344333 [published Online First: 2011/08/13]
98. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008;111(8):3968-77. doi: 10.1182/blood-2007-10-117457 [published Online First: 2008/02/05]

IX – Follow-up

Aanbevelingen

		SORT grade
1	Er dienen zowel hematologische controles als orgaanfunctie-specifieke controles verricht te worden tijdens de behandeling en in de follow-up	B

Onderbouwing

Therapie voor de onderliggende plasmacelziekte wordt doorgezet tot een zeer goede hematologische respons of complete respons is bereikt en respons wordt na elke cyclus bepaald. Daarna dient monitoring plaats te vinden met een interval tussen 2-4 maanden op de VLK waarden in het bloed en eventueel aanvullend met M-proteïne metingen in bloed en/of urine. Indien een CR is bereikt, is het voor de officiële criteria niet noodzakelijk om een beenmerg onderzoek te herhalen. Echter, er zijn aanwijzingen dat MRD-negatieve patiënten een betere prognose hebben en daarom kan een beenmergpunctie, al dan niet in studieverband, toch nodig zijn.⁴² Ook bij patiënten die ernstige nierfunctiestoornissen hebben en daardoor verschoven kappa-lambda ratio, als ook dialyse patiënten, is de interpretatie van de VLKs niet eenduidig en kan een beenmergpunctie belangrijk zijn voor aanvullende informatie.

Behalve het hematologische proces moeten ook de betrokken organen goed vervolgd worden voor respons dan wel progressie kenmerken. Zie daarvoor het hoofdstuk 'Definitie van hematologische en orgaanrespons'. In de praktijk zal voor neurologische en gastro-intestinale manifestaties vooral de anamnese belangrijk zijn en ook voor de NYHA inschatting en voor de andere organen wordt dit aangevuld met bloedonderzoek (NT-proBNP, albumine, levertesten, creatinine) en 24 uren urine- of portie urineonderzoek (totaal eiwit, M-proteïne). Belangrijk is dat met name het NT-proBNP tijdens chemotherapie kan verslechteren door toename decompensatio cordis bij gebruik van dexamethason, door toename nierfalen of door gebruik van IMiDs zonder dat er hematologische progressie is.⁷⁰ Daarom heeft het de voorkeur deze test eens per 3 tot 4 maanden te herhalen bij, op dat moment stabiele kliniek, om orgaanrespons of -progressie te beoordelen zowel tijdens therapie als in de follow-up.

Na het afsluiten van de chemotherapie moeten de leefregels rondom hartfalen in stand blijven, maar soms blijkt wel dat de diuretica afgebouwd kunnen worden bij verbetering van de diastolische disfunctie. Het ECG moet jaarlijks herhaald worden en voor start van een nieuwe lijn van therapie. Bij patiënten met MAYO stadium II en IIIa&b wordt geadviseerd ook het echocardiogram elke 1 tot 2 jaar te herhalen tot aan stabilisatie, en eerder op indicatie. Patiënten met MAYO stadium I ziekte hebben geen tot minimale cardiale betrokkenheid, cardiale evaluatie en echocardiografie dient alleen te worden herhaald indien er klachten zijn. Er zijn nog geen gegevens bekend over nut van follow-up MRI-scans na therapie.

Alhoewel een AL-amyloïdose zelden overgaat in een symptomatisch MM, is dit wel beschreven en dient dus ook calcium vervolgd te worden en bij botklachten een nieuwe CT-scan gemaakt te worden.⁹⁹

Referenties

42. Kastritis E, Kostopoulos IV, Terpos E, et al. Evaluation of minimal residual disease using next-generation flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2018;8(5):46. doi: 10.1038/s41408-018-0086-3 [published Online First: 2018/05/26]

70. 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(10):757-59.

99. Rutten KHG, Raymakers RAP, Minnema MC. 'Transformation' from amyloid light chain amyloidosis to symptomatic multiple myeloma. *Neth J Med* 2018;76(5):249-50.

X - Organisatie van zorg

In Nederland is op dit moment geen richtlijn voor de organisatie van AL-amyloïdose zorg beschikbaar. De behandeling met chemotherapie kan in principe in elk ziekenhuis worden uitgevoerd, behalve een eventuele ASCT die alleen in ziekenhuizen met HOVON echelon A, B en C-SCT kwalificatie kan worden uitgevoerd. Echter conform nieuwe richtlijnen van andere zeldzamere hematologische ziektebeelden en de complexiteit van zorg bij AL-amyloïdose is concentratie van zorg zeer belangrijk.

In 2018 is door de patiëntenvereniging Stichting Amyloïdose Nederland en de VSOP (Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties) een kwaliteitsstandaard "Concentratie en organisatie van zorg voor patiënten met AL-amyloïdose" ontwikkeld (<https://zichtopzeldzaam.nl/documenten/amyloïdose-kwaliteitsstandaard/>). Deze kwaliteitsstandaard schetst hoe de patiëntenvereniging de organisatie van zorg als optimaal zou beschouwen en heeft daarmee een visie voor de toekomst neergezet. De kwaliteitsstandaard is geaccordeerd door de Nederlandse verenigingen voor Cardiologie en Pathologie en is tot stand gekomen na literatuuronderzoek en interviews met patiënten, cardiologen, internisten, hematologen en pathologen.

De belangrijkste aanbevelingen van deze kwaliteitsstandaard zijn dat er meerdere ziekenhuizen in Nederland diagnostiek, behandeling en aanvullende zorg voor deze patiëntengroepen kunnen aanbieden. Idealiter zouden deze zogenaamde behandelcentra laagdrempelig toegang moeten hebben tot een van de 2 Samenwerkende Expertise Centra AL-amyloïdose /SECAL ziekenhuizen; het UMC Groningen of het UMC Utrecht, voor het opstellen van een behandelplan, zodat deze uniform en volgens de meest recente inzichten kan plaatsvinden. Samen kunnen de behandelcentra en SECAL centra een landelijk dekkend AL expertise netwerk vormen dat gestructureerd en met bepaalde regelmaat contact met elkaar heeft. In alle centra vindt de gespecialiseerde en multidisciplinaire zorg plaats volgens de geldende richtlijnen waar specifieke amyloïdose kennis aanwezig is bij de kernspecialisten. Deze bestaan uit een hematoloog, cardioloog, nefroloog en een verpleegkundig specialist. Er zouden in Nederland 10 tot 15 behandelcentra tot stand kunnen komen, die ieder minimaal 8-10 nieuwe AL-amyloïdose patiënten per jaar zien. Daarnaast is paramedische zorg belangrijk en moet patiënten toegang worden geboden tot specialistische diëtetiek, fysiotherapie, revalidatie en psychologische ondersteuning voor en/of na de behandeling.

Alhoewel op dit moment de hierboven beschreven situatie er niet is, onderschrijft de werkgroep de wens tot concentratie van zorg. Dit omdat patiënten met systemische AL-amyloïdose multi-organebetrokkenheid hebben en behandeld moeten worden in centra met afgestemde, multidisciplinaire zorg en toegang moeten hebben tot zowel hematoloog, cardioloog en nefroloog met voldoende kennis en expertise en zorg voor deze patiënten. Idealiter zijn bij het kernteam ook een gastro-enteroloog, neuroloog en diëtist betrokken. Gezien bovenstaande en de zeldzaamheid van de ziekte kan de zorg het beste worden gegeven in een gelimiteerd aantal centra die daardoor ook meer en betere expertise kunnen opbouwen. De start van de registratie van diagnose en behandeling van systemische AL-amyloïdose in de NKR+ database van patiënten die sinds 2017 de diagnose kregen, zal inzicht kunnen bieden aan de aantallen patiënten per ziekenhuis en de regio's handvaten bieden, samen met de hier beschreven vereisten, om de organisatie van zorg voor AL-amyloïdose patiënten op te nemen in de documenten voor regionale samenwerking. Zo laat de registratie tot nu toe zien dat de gemiddelde jaarlijkse incidentie van systemische AL-amyloïdose 6 patiënten/per miljoen personen/jaar is. Dit betekent voor Nederland ongeveer 110 nieuwe patiënten per jaar.¹⁰⁰

Referenties

100. Brink M, Minnema MC, Dinmohamed AG. AL-amyloïdose als ziektebeeld in de Nederlandse Kankerregistratie. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2019;16:77-79.

XI – Verantwoording

Samenstelling richtlijnwerkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is een werkgroep ingesteld, bestaande uit leden van de HOVON Multipel Myeloom werkgroep. Elk lid van de werkgroep is door de Nederlandse Vereniging voor Hematologie gemandateerd voor deelname. Cardioloog Dr M Oerlemans, UMC Utrecht is gemandateerd door de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. Dr. H Nienhuis, internist-immunoloog UMCG, is gemandateerd door de Nederlandse Internisten Vereniging. De werkgroep werkte gedurende anderhalf jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

XI-I Inbreng patiënten perspectief

In deze richtlijn worden de patiënten vertegenwoordigd door een afgevaardigde van de patiëntenvereniging SAN, Drs B. Woltering.

XI-II Belangenverklaringen

Alle werkgroepleden hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn en hebben belangenverklaringen ingevuld waarbij is aangegeven welke betrekkingen zij onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. De belangenverklaringen kunt u inzien bij de Nederlandse Vereniging voor Hematologie.

In onderstaande tabel wordt een overzicht gegeven met de belangen van bij de ontwikkeling van deze richtlijn betrokken personen.

Naam	Belangen
Prof Dr MC Minnema Internist hematoloog UMC Utrecht, voorzitter	Celgene: Advisory Board and research funding, Gilead: Honoraria, Amgen, Takeda, Jansen Cilag, Servier, BMS : Advisory Board
Dr A Broijl Internist hematoloog, ErasmusMC	Advisory Board Janssen Cilag, Celgene, Amgen, Takeda
Dr W Roeloffzen Internist hematoloog, UMCG	Geen
Dr I Nijhof Internist hematoloog, Amsterdam UMC	Geen
Dr H Nienhuis Internist-immunoloog, UMCG	Geen
Dr. M. Oerlemans Cardioloog, UMC Utrecht	Geen

Werkwijze: procedure voor commentaar en autorisatie

XI-III Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De richtlijn is/wordt digitaal verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast wordt er een toelichting op de richtlijn aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Hematologie. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de websites www.hovon.nl [en www.hematologienederland.nl].

XI-IV Procedure herziening

Uiterlijk 2 jaar na verschijnen van deze richtlijn wordt door de werkgroep beoordeeld of deze richtlijn nog actueel is. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen wanneer nieuwe ontwikkelingen het nodig maken om eerder een herzieningstraject te starten.

XI-V Juridische betekenis

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk en/ of in het belang van een goede geïndividualiseerde zorg voor de patiënt toepasbaar is. Zo nodig wordt gemotiveerd afgeweken van de richtlijn.

Bijlage A - Afkortingenlijst

AA-amyloïdose	serum amyloid A-amyloïdose
AF	alkalisch fosfatase
AL-amyloïdose	amyloid light chain-amyloïdose
APTT	activated partial thromboplastin time
ASCT	autologe stamceltransplantatie
ASH	American Society of Hematology
ATTR-amyloïdose	amyloïd transthyretine-amyloïdose
BF	boezemfibrilleren
BMDex	bortezomib-melfalan-dexamethason
BNP	brain natriuretic peptide
CR	complete respons
CTC	common toxicity criteria
CTD	cyclofosfamide-thalidomide-dexamethason
CVD	centraal veneuze druk
CyBorD	cyclofosfamide-bortezomib-dexamethason
d.m.v.	door middel van
dVLK	absolute verschil tussen de betrokken VLK keten en de niet-betrokken keten
DVT	diepe veneuze trombose
ECG	elektrocardiogram
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EMB	endomyocardiopt
EMG	elektromyogram
EMN	European Myeloma Network
G-CSF	granulocyt-koloniestimulerende factor(en)
HDF	hoge dosis melfalan
HF	hartfalen
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HOVON	Hemato-oncologie voor Volwassen Nederland

HR	hazard ratio
HRCT	high resolution computer tomografie
ICD	implanteerbare cardioverter-defibrillator
IMiD	immunomodulerende imide drugs
IMWG	Internationale Myeloom Werkgroep
i.v.	intraveneus
i.v.m.	in verband met
LGE	late gadolinium enhancement
LLN	lower limit of normal
LVH	linkerventrikelhypertrofie
MGUS	monoklonale gammopathie van onbekende betekenis
MM	multipel myeloom
MPR	melfalan-prednison-lenalidomide
MRD	minimale residuale ziekte
MRI	magnetic resonance imaging
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NKR	Nederlandse kankerregistratie
NO	neurologisch onderzoek
NR	geen respons
NT-proBNP	N-terminaal proBNP
NYHA	New York heart association
ORR	algehele respons rate
OS	algehele overleving
PE	pulmonaire embolie
PFS	progressievrije overleving
PNP	polyneuropathie
p.o.	per os
PR	partiele respons
PT	protrombine tijd
QTc	gecorrigeerde QT tijd
RR	relatief risico

SAP	serum amyloïd P-component
SAN	Stichting Amyloïdose Nederland
s.c.	subcutaan
SECAL	Samenwerkende Expertise Centra AL-amyloïdose
SORT	Strenght-of-Recommendation Taxonomy
TnI	troponine I
TnT	troponine T
ULN	upper limit of normal
VCD	bortezomib-cyclofosfamide-dexamethason
VGPR	zeer goede partiele respons
VLK	vrije lichte keten
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
VTE	veneuze trombo-embolie

Bijlage B - Therapie schema's

Middel	Dosering	Route	Schema	Cyclus
cyclofosfamide bortezomib dexamethason	300 mg/m ² met maximum 500 mg 1.3 mg/m ² 10-20 mg	p.o. s.c. p.o.	Dag 1, 8, 15 Dag 1,8,15, 22 Dag 1,2,8,9, 15,16,22,23	28 dagen 6-8 cycli
melfalan dexamethason	0.22 mg/kg <i>of</i> 10 mg/m ² 20-40 mg	p.o. p.o. p.o.	Dag 1-4 Dag 1-4 Dag 1-4	28 dagen 6-8 cycli
cyclofosfamide thalidomide dexamethason	500 mg 100 mg 40 mg	p.o. p.o. p.o.	Dag 1,8,15 Continue Dag 1-4, 9-12	21 dagen 6-8 cycli
lenalidomide dexamethason	15 mg 20-40 mg	p.o. p.o.	Dag 1-21 Dag 18,15,22	28 dagen 12 cycli / tot stabiele VGPR/CR of tot progressie
lenalidomide cyclofosfamide dexamethason	15 mg 300 - 500 mg 20-40 mg	p.o. p.o. p.o.	Dag 1-21 Dag 1,8,15 Dag 1,8,15,22	28 dg 12 cycli of tot stabiele VGPR/CR
bortezomib dexamethason	1.3 mg/m ² 10-20 mg	s.c. p.o.	Dag 1,8,15,22 Dag 1,2,8,9,15,16,22,23	35 dagen 6-8 cycli
pomalidomide dexamethason	4 mg 20-40 mg	p.o. p.o.	Dag 1-21 Dag 18,15,22	28 dagen 12 cycli / tot stabiele VGPR/CR of tot progressie
daratumumab dexamethason	16 mg/kg 20 mg	i.v. p.o.	Wekelijks, na 8 weken overgaan op 2-wks gedurende 16 weken, daarna 4 wks Dag 1,8,15,22	28 dagen, max 2 jaar of tot stabiele VGPR/CR
ixazomib lenalidomide dexamethason	4 mg 15 mg 20-40 mg	p.o. p.o. p.o.	Dag 1,8,15 Dag 1-21 Dag 1,8,15,22	28 dg, tot aan progressie of tot stabiele VGPR/CR

Bijlage C - Informatie voor de huisarts

Een brochure en brief voor de huisarts is gemaakt door een samenwerking van de SAN, de VSOP en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Deze brochure bevat specifieke informatie voor de huisarts over meerdere vormen van systemische amyloïdose. De brochure "Informatie voor de huisarts over Amyloïdose" is ontwikkeld in het kader van een projectsubsidie van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars. Medisch specialisten worden verzocht in hun correspondentie na diagnosestelling deze link te vermelden: <https://www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten/amyloidose>

Bijlage D - Patiënten verenigingen

Stichting Amyloïdose Nederland/SAN

Sinds 2013 is de patiëntenorganisatie, Stichting Amyloïdose Nederland, actief in Nederland. De stichting is lid van de VSOP, de overkoepelende organisatie voor genetische en zeldzame ziekten en heeft de ANBI status. De stichting heeft een groeiend aantal deelnemers en werkt nauw samen met de beide academische expertisecentra in Groningen en Utrecht. De doelstellingen van Amyloïdose Nederland zijn onder andere:

- Het behartigen van de belangen van de patiënten met amyloïdose.
- Meer bekendheid geven aan deze aandoening door het geven van voorlichting en informatie aan patiënten en professionals.
- Het stimuleren en mogelijk maken van contacten tussen patiënten onderling, maar ook met hun naasten met behulp van de website en het forum.
- Het organiseren en bijwonen van bijeenkomsten en/of congressen.
- 1x per jaar organiseert Amyloïdose Nederland een ontmoetingsdag voor alle geïnteresseerden voor het delen van informatie en het uitwisselen van ervaringen.
- Het leggen van contacten met de diverse patiëntenverenigingen in andere landen.
- Het bevorderen en ondersteunen van wetenschappelijk onderzoek.

Voor meer informatie bezoek de website www.amyloïdose.nl.

Een uitgebreide brochure voor geïnteresseerden, patiënten en professionals is kosteloos beschikbaar. U kunt deze downloaden op: <https://www.amyloïdose.nl/nieuws/nieuwe-brochure-amylo%C3%AFdose-nederland>.

(of als het een digitaal stuk is: U kunt die [hier](#) downloaden)

Gedrukte brochures, bijvoorbeeld om uit te reiken tijdens spreekuur, zijn per mail aan te vragen bij: Amyloïdose Nederland, mailadres: amyloïdose@ziggo.nl

Hematon

Hematon is een patiëntenorganisatie voor patiënten met een hemato-oncologische aandoening. Naast de focus op genezing en een betere kwaliteit van leven, vraagt Hematon ook aandacht voor preventie en palliatieve zorg. De organisatie maakt uitwisseling van kennis en ervaringen tussen patiënten mogelijk, onder andere door ontmoetingen tussen patiënten te faciliteren, zowel fysiek, online als via papieren uitgaven van Hematon magazine.

Er zijn folders en brochures over specifieke aandoeningen, maar ook over zaken die relevant zijn bij iedere aandoening. Deze zijn te downloaden op: <https://www.hematon.nl/folders>

Voor meer informatie, bezoek de website <https://www.hematon.nl/>

Referenties

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641-54. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
2. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid* 2016;23(4):209-13. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986 [published Online First: 2016/11/26]
3. 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(2):488-93.
4. Rutten KHG, Raymakers RAP, Hazenberg BPC, et al. Haematological response and overall survival in two consecutive Dutch patient cohorts with AL amyloidosis diagnosed between 2008 and 2016. *Amyloid* 2018:1-7. doi: 10.1080/13506129.2018.1536043
5. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015;32(10):920-8. doi: 10.1007/s12325-015-0250-0 [published Online First: 2015/10/27]
6. Meijer E, Jacobs EMG, Klein SK, et al. Ontwikkeling en implementatie van richtlijnen inclusief kwaliteitsindicatoren voor het specialisme hematologie. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2015;12(3):110-16. doi:
7. Chaulagain CP, Comenzo RL. Stigmata of amyloidosis; external manifestations of internal disease. *Br J Haematol* 2019 doi: 10.1111/bjh.15885 [published Online First: 2019/03/28]
8. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15(12):e538-e48. doi: S1470-2045(14)70442-5 [pii];10.1016/S1470-2045(14)70442-5 [doi]
9. Weiss BM, Hebreo J, Cordaro DV, et al. Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2699-704. doi: 10.1200/JCO.2013.50.0892 [published Online First: 2014/07/16]
10. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* 2012;120(16):3206-13. doi: 10.1182/blood-2012-03-413682 [published Online First: 2012/09/06]
11. van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):2015-21. doi: 10.1002/art.21902 [published Online First: 2006/05/30]
12. 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(4):319-28.
13. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346(23):1786-91.
14. Kebbel A, Rocken C. Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):673-83. doi: 10.1097/00000478-200606000-00002 [published Online First: 2006/05/26]

15. Brambilla F, Lavatelli F, Di SD, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood* 2012;119(8):1844-47.
16. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612 [published Online First: 2016/05/05]
17. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4319-24. doi: 10.1200/JCO.2013.50.8499 [published Online First: 2013/10/23]
18. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26(11):2317-25. doi: 10.1038/leu.2012.100
19. Oerlemans M, Rutten KHG, Minnema MC, et al. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J* 2019;27(11):525-36. doi: 10.1007/s12471-019-1299-1 [published Online First: 2019/07/31]
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592
21. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, 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. doi: 10.1002/ajh.24453
22. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, 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. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724
23. Dittrich T, Bochtler T, Kimmich C, et al. AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood* 2017;130(5):632-42. doi: 10.1182/blood-2017-02-767475
24. Milani P, Basset M, Russo F, et al. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood* 2017;130(5):625-31. doi: 10.1182/blood-2017-02-767467
25. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004;104(6):1881-87.
26. Muchtar E, Kumar SK, Gertz MA, et al. Staging systems use for risk stratification of systemic amyloidosis in the era of high-sensitivity troponin T assay. *Blood* 2019;133(7):763-66. doi: 10.1182/blood-2018-10-875252 [published Online First: 2018/12/14]
27. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121(17):3420-7. doi: 10.1182/blood-2012-12-473066
28. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016;128(2):159-68. doi: 10.1182/blood-2016-01-629790

29. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, et al. Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain (AL) amyloidosis. *Blood* 2018 doi: 10.1182/blood-2018-06-858951
30. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, 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. doi: 10.1182/blood-2014-04-570010
31. Warsame R, Kumar SK, Gertz MA, et al. Abnormal FISH in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis is a risk factor for cardiac involvement and for death. *Blood Cancer J* 2015;5:e310. doi: 10.1038/bcj.2015.34
32. Gertz MA, Dispenzieri A, Muchtar E. Importance of FISH genetics in light chain amyloidosis. *Oncotarget* 2017;8(47):81735-36. doi: 10.18632/oncotarget.21052
33. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, 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. doi: 10.1200/JCO.2014.57.4947 [published Online First: 2015/03/18]
34. Muchtar E, Dispenzieri A, Kumar SK, 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):1562-69. doi: 10.1038/leu.2016.369
35. Matulis SM, Gupta VA, Neri P, et al. Functional profiling of venetoclax sensitivity can predict clinical response in multiple myeloma. *Leukemia* 2019;33(5):1291-96. doi: 10.1038/s41375-018-0374-8 [published Online First: 2019/01/27]
36. Sidiqi MH, Al Saleh AS, Leung N, et al. Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis. *Blood Cancer Journal* 2020;10(5):55. doi: 10.1038/s41408-020-0321-6
37. 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(36):4541-49.
38. Manwani R, Foard D, Mahmood S, et al. Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica* 2018;103(4):e165-e68. doi: 10.3324/haematol.2017.178095
39. Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;168(2):186-206. doi: 10.1111/bjh.13155
40. Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, Tolerability, and Response Rates of Daratumumab in Relapsed AL Amyloidosis: Results of a Phase II Study. *Blood* 2020 doi: 10.1182/blood.2019004436 [published Online First: 2020/01/25]
41. Warsame R, LaPlant B, Kumar SK, et al. Long-term outcomes of IMiD-based trials in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis: a pooled analysis. *Blood Cancer J* 2020;10(1):4. doi: 10.1038/s41408-019-0266-9 [published Online First: 2020/01/09]
42. Kastritis E, Kostopoulos IV, Terpos E, et al. Evaluation of minimal residual disease using next-generation flow cytometry in patients with AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2018;8(5):46. doi: 10.1038/s41408-018-0086-3 [published Online First: 2018/05/26]
43. Muchtar E, Jevremovic D, Dispenzieri A, et al. The prognostic value of multiparametric flow cytometry in AL amyloidosis at diagnosis and at the end of first-line treatment. *Blood* 2017;129(1):82-87. doi: 10.1182/blood-2016-06-721878

44. D'Souza A, Dispenzieri A, Wirk B, 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. doi: 10.1200/JCO.2015.62.4015
45. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, et al. Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(10):1302-7. doi: 10.1038/bmt.2013.53
46. Santhorawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood* 2015;126(20):2345-7. doi: 10.1182/blood-2015-08-662726
47. Minnema MC, Nasserinejad K, Hazenberg B, et al. Bortezomib-based induction followed by stem cell transplantation in light chain amyloidosis: results of the multicenter HOVON 104 trial. *Haematologica* 2019;104(11):2274-82. doi: 10.3324/haematol.2018.213900 [published Online First: 2019/03/30]
48. Varga C, Comenzo RL. High-dose melphalan and stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis in the era of novel anti-plasma cell therapy: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplant* 2018 doi: 10.1038/s41409-018-0284-4
49. Cibeira MT, Santhorawala 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(16):4346-52.
50. Landau H, Smith M, Landry C, et al. Long-term event-free and overall survival after risk-adapted melphalan and SCT for systemic light chain amyloidosis. *Leukemia* 2017;31(1):136-42. doi: 10.1038/leu.2016.229
51. Santhorawala V, Brauneis D, Shelton AC, et al. Induction Therapy with Bortezomib Followed by Bortezomib-High Dose Melphalan and Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Results of a Prospective Clinical Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1445-51. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.04.001
52. Hazenberg BP, Croockewit A, van der Holt B, et al. Extended follow up of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation after vincristine, doxorubicin, dexamethasone induction in amyloid light chain amyloidosis of the prospective phase II HOVON-41 study by the Dutch-Belgian Co-operative Trial Group for Hematology Oncology. *Haematologica* 2015;100(5):677-82. doi: 10.3324/haematol.2014.119198
53. Parmar S, Kongtim P, Champlin R, et al. Auto-SCT improves survival in systemic light chain amyloidosis: a retrospective analysis with 14-year follow-up. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(8):1036-41. doi: 10.1038/bmt.2014.115
54. Huang X, Wang Q, Chen W, 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. doi: 10.1186/1741-7015-12-2
55. Minnema MC, Schönland S. 81 Systemic Light Chain Amyloidosis. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., eds. *The EBMT Handbook*. 7 ed: Springer International Publishing 2019:609-14.

56. Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126(5):612-5. doi: 10.1182/blood-2015-01-620302
57. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood* 2019;134(25):2271-80. doi: 10.1182/blood.2019000834 [published Online First: 2019/10/04]
58. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. A Randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis. *Blood* 2016;128(22):646-46. doi: 10.1182/blood.V128.22.646.646
59. Manwani R, Mahmood S, Sachchithanantham S, et al. Carfilzomib is an effective upfront treatment in AL amyloidosis patients with peripheral and autonomic neuropathy. *Br J Haematol* 2019 doi: 10.1111/bjh.16122 [published Online First: 2019/08/08]
60. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 2014;99(4):743-50. doi: 10.3324/haematol.2013.095463
61. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110(2):787-88.
62. 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(4):522-28.
63. 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(7):2949-51.
64. 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(2):457-64.
65. Cibeira MT, Oriol A, Lahuerta JJ, et al. A phase II trial of lenalidomide, dexamethasone and cyclophosphamide for newly diagnosed patients with systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Br J Haematol* 2015;170(6):804-13. doi: 10.1111/bjh.13500 [published Online First: 2015/05/15]
66. 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(2):465-70.
67. 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(23):4777-82.
68. 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(2):492-96.
69. Hegenbart U, Bochtler T, Benner A, 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. doi: 10.3324/haematol.2016.163246 [published Online First: 2017/05/20]

70. 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(10):757-59.
71. Venner CP, Gillmore JD, Sachchithanatham S, et al. A matched comparison of cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CVD) versus risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone (CTD) in AL amyloidosis. *Leukemia* 2014;28(12):2304-10. doi: 10.1038/leu.2014.218
72. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood* 2018;131(5):525-32. doi: 10.1182/blood-2017-04-780544
73. Palladini G, Merlini G. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Adv* 2019;3(2):212-15. doi: 10.1182/bloodadvances.2018021253 [published Online First: 2019/01/24]
74. Santhorawala V. Delay treatment of AL amyloidosis at relapse until symptomatic: devil is in the details. *Blood Adv* 2019;3(2):216-18. doi: 10.1182/bloodadvances.2018021261 [published Online First: 2019/01/24]
75. Tandon N, Sidana S, Gertz MA, et al. Treatment patterns and outcome following initial relapse or refractory disease in patients with systemic light chain amyloidosis. *Am J Hematol* 2017;92(6):549-54. doi: 10.1002/ajh.24723 [published Online First: 2017/03/18]
76. Mahmood S, Venner CP, Sachchithanatham S, et al. Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br J Haematol* 2014;166(6):842-8. doi: 10.1111/bjh.12973 [published Online First: 2014/06/17]
77. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2017;129(15):2120-23. doi: 10.1182/blood-2016-12-756528
78. Santhorawala V, Palladini G, Kukreti V, 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. doi: 10.1182/blood-2017-03-771220
79. Dispenzieri A, Kastiris E, Wechalekar AD, et al. Primary Results from the Phase 3 Tourmaline-AL1 Trial of Ixazomib-Dexamethasone Versus Physician's Choice of Therapy in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Primary Systemic AL Amyloidosis (RRAL). *Blood* 2019;134(Supplement_1):139-39. doi: 10.1182/blood-2019-124409
80. 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
81. 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(5):431-40. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X [published Online First: 2011/04/22]
82. Matsuda M, Gono T, Shimajima Y, et al. Phenotypic analysis of plasma cells in bone marrow using flow cytometry in AL amyloidosis. *Amyloid* 2003;10(2):110-6. doi: 10.3109/13506120309041732 [published Online First: 2003/09/11]

83. Dispenzieri A. AL patients don't dare go without daratumumab. *Blood* 2020;135(18):1509-10. doi: 10.1182/blood.2020005436 [published Online First: 2020/05/01]
84. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al. Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood* 2020;135(18):1517-30. doi: 10.1182/blood.2019003633 [published Online First: 2020/02/29]
85. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase 2 trial of daratumumab in patients with previously treated systemic light-chain amyloidosis. *Blood* 2020;135(18):1531-40. doi: 10.1182/blood.2019004369 [published Online First: 2020/02/29]
86. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017;130(7):900-02. doi: 10.1182/blood-2017-01-763599 [published Online First: 2017/06/16]
87. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in Patients With Light Chain Amyloidosis and Persistent Organ Dysfunction. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1097-103. doi: 10.1200/JCO.2015.63.6530
88. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Sci Transl Med* 2018;10(422) doi: 10.1126/scitranslmed.aan3128 [published Online First: 2018/01/05]
89. Pinney JH, Lachmann HJ, Bansal L, et al. Outcome in renal AL amyloidosis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29(6):674-81.
90. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int* 2019;95(2):405-11. doi: 10.1016/j.kint.2018.09.021 [published Online First: 2018/12/26]
91. Cohen OC, Law S, Lachmann HJ, et al. The impact and importance of achieving a complete haematological response prior to renal transplantation in AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2020;10(5):60. doi: 10.1038/s41408-020-0325-2 [published Online First: 2020/05/24]
92. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, et al. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. *Am J Cardiol* 1985;55(13 Pt 1):1646. doi: 10.1016/0002-9149(85)90996-8 [published Online First: 1985/06/01]
93. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid* 2018;25(2):86-92. doi: 10.1080/13506129.2018.1449744 [published Online First: 2018/03/14]
94. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7(3):e546. doi: 10.1038/bcj.2017.26
95. Ward JE, Ren R, Toraldo G, et al. Doxycycline reduces fibril formation in a transgenic mouse model of AL amyloidosis. *Blood* 2011;118(25):6610-7. doi: 10.1182/blood-2011-04-351643
96. Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S, et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2411-20. doi: 10.1007/s00520-015-3032-y
97. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*

- 2012;119(4):933-9; quiz 1093. doi: 10.1182/blood-2011-03-344333 [published Online First: 2011/08/13]
98. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008;111(8):3968-77. doi: 10.1182/blood-2007-10-117457 [published Online First: 2008/02/05]
99. Rutten KHG, Raymakers RAP, Minnema MC. 'Transformation' from amyloid light chain amyloidosis to symptomatic multiple myeloma. *Neth J Med* 2018;76(5):249-50.
100. Brink M, Minnema MC, Dinmohamed AG. AL-amyloidose als ziektebeeld in de Nederlandse Kankerregistratie. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie* 2019;16:77-79.