

Hvad er den bedste behandling til Systemisk AL amyloidose?

Patienter med AL amyloidose er ofte skrøbelige, og derfor skal patientens respons på behandlingen følges tæt. Det kan være afgørende at skifte behandlingen hurtigt, hvis den ikke virker godt nok.

Af Charlotte Toftmann Hansen, overlæge, PhD, klinisk ansvarlig for Odense Amyloidose Center, OUH

Behandlingsmålet ved systemisk AL amyloidose er så hurtigt som muligt at få normaliseret niveauet af det amyloide protein, altså den involverede lette kæde. Dette gør sig gældende på diagnosetidspunktet, men også når sygdommen på ny bliver aktiv. Normalisering af den involverede lette kæde er kritisk for patientens overlevelse, men også for muligheden for at stabilisere eller genvinde en påvirket organfunktion.

Den bedst tænkelige behandling af Amyloidose er en behandling, der giver hurtig og effektiv sygdomskontrol, med normalisering af de lette kæder, og som samtidig har minimale

bivirkninger og tager hensyn til, at patienterne ofte er skrøbelige på grund af påvirkede organfunktioner. Specielt ser vi, at involvering af hjertet, med varierende grader af hjertesvigt til følge, udfordrer tilgangen til behandling.

Mindre doser til Amyloidose patienter

Der ligger begrænset forskning på området på grund af den meget lille patientgruppe, dog har vi oplevet en tiltagende interesse for området gennem de sidste 10 år. Idet sygdommens byggesten (amyloidletkæde) produceres af en meget lille plasmacelle klon, har det været nærliggende at behandle patienter med Amyloidose i lighed med patienter med Myelomatose, der jo skyldes malign vækst af plasmaceller. Når man overfører et behandlingsregime,

der gives til Myelomatose til Amyloidose, er det vigtigt at holde sig for øje, at patienter med Amyloidose ofte er langt mere skrøbelige. Men det er også vigtigt at huske på, at plasmacelleklonen er mindre og ofte meget behandlingsfølsom. Så der er

Dansk Myelomatose Forening mener:

Den internationalt anbefalede standardbehandling, som giver de bedste resultater, er Dara-CyBorD. Derfor var de danske AL amyloidosespecialister stærkt skuffede, da Medicinrådet afviste denne behandling.

Dansk Myelomatose Forening mener, at danske AL amyloidosepatienter fortjener den bedste behandling og vil arbejde for at ændre Medicinrådets beslutning.



Overlæge, PhD, klinisk ansvarlig for Odense Amyloidose Center, OUH Charlotte Toftmann Hansen. Hun er en af dem, der ved mest om AL amyloidose i Danmark. Foto: Thomas Søndergaard.

erfaring for, at man kan opnå endog særdeles gode behandlingsresultater med mindre doser og færre behandlingsserier.

Hurtig respons er vigtig

Vi ved fra forskningen, at det er vigtigt at opnå komplet respons og gerne så tidligt i behandlingsforløbet som muligt. Som tommelfingerregel gælder, at organ respons, svarende til bedret organfunktion, vil opnås hos cirka 50 procent af de patienter, der opnår komplet respons og cirka 75 procent af de patienter, der efter endt behandling er MRD negative. MRD negativ svarer til den fineste form for sygdomskontrol. Det kræver en knoglemarvsundersøgelse at vurdere, om patienten er MRD negativ efter endt behandling.

Kombinationen af cyklofosamid, bortezomib (velcade) og dexamethason

(CyBorD) har været internationalt brugt som standardbehandling i 1. linje siden 2012. Der er ganske gode responsrater, men der er også identificeret patientgrupper, hvor behandlingen er mindre effektiv, nemlig de patienter, hvor der i deres syge plasmaceller er identificeret en bestemt genetisk forandring, translokation(11;14) – hvilket er op mod halvdelen af alle patienter med AL amyloidose.

Dara til Amyloidosepatienter

Med introduktionen af anti-CD38 monoklonalt antistof, daratumumab (Dara), til Myelomatose, en behandling, der både har vist sig særdeles effektiv og veltålt, også til de allersvageste, var det nærliggende at forsøge sig med denne behandling til Amyloidose. I Andromeda studiet, som også Danmark har deltaget aktivt i, blev der randomiseret mellem

behandling i standardarmen med CyBorD over for Dara-CyBorD. Forsøget viser forbedret respons ved tillæg af Dara. Specielt er der flere, der opnår komplet respons, hvilket er meget vigtigt ved denne her sygdom, da selv ganske små mængder af amyloidt protein i blodet vil kunne medføre en pågående organskade.

På organniveau viser tillæg af Dara til CyBorD at medføre en fordobling i antallet af patienter, der opnår forbedret organfunktion, hvilket på den lange bane kan omsættes til forbedret livskvalitet.

Behandling afvist

I forbindelse med mit ophold på MAYO klinikken i Rochester, USA i august måned 2023 og ved et nyligt Amyloidose møde i Lissabon, Portugal, er det da heller ikke overraskende, at den internationale standardbehandling ved AL amyloidose er Dara-CyBorD. Der var derfor også stor skuffelse i danske amyloidosekredse, da Medicinrådet ikke godkendte behandlingen til de danske patienter. Baggrunden, for at behandlingen blev afvist var, at studiet ikke viste nogen overbevisende overlevelsesgevinst. Det vil vi dog forvente sker,

Hvad er MAYO klinikken?

MAYO Clinic i Minnesota er et anerkendt medicinsk center, specialiseret i forskning, diagnostik og behandling af blodsygdomme, herunder Myelomatose. På MAYO Clinic får patienterne de nyeste behandlinger.

det kræver blot en lidt længere observationstid i studiet.

Vi har dog bevaret vores mulighed for at give Dara i 2.linje, og da vi vurderer behandlingsrespons forud for hver behandling og er meget

opmærksomme på et mål om at opnå hurtig og effektiv respons, betyder det forhåbentligt i praksis mindre for de danske patienter.

Højdosis kemoterapi

Trods alle forbedringerne vi ser af tillæg af Dara i Andromeda studiet, må vi dog stadig erkende, at der er en fortsat og uændret tidlig dødelighed. Netop denne tidlige dødelighed identificerer et vigtigt indsats- og fokusområde for fremtidig forskning i Amyloidose.

I den primære behandling af AL amyloidose er det fortsat vigtigt at vurdere patienternes mulighed i forhold

til behandling med højdosis kemoterapi med støtte af egne stamceller. Dette kan vise sig som en vigtig og effektiv behandlingsmulighed, dog kun for nøje udvalgte patienter, og kan medføre mange års sygdomsfrihed, inden sygdommen på ny bliver behandlingskrævende.

Hvad er det amyloide protein?

Amyloidt protein er et unormalt foldet protein, der danner uopløselige fibre. Disse fibre kan aflejres i organer og forstyrre deres funktion. De dannes af syge plasmaceller i knoglemarven.

Hvad sker der i det store udland?

På et møde i Lissabon drejede det sig om behandlingsforsøget med Birtamimab, AFFIRM AL, et randomiseret, dobbeltblindt forsøg med Birtamimab (NEO-001), et antistof, der binder til den amyloide lette kæde (både frit og bundet i organ) og er dermed (teoretisk) i stand til at opløse aflejringerne. Behandlingen kombineres med standard 1. linje behandling Dara-CyBorD og giver dermed også mulighed for at få primær behandling med Dara i Danmark. Det er dog kun målrettet en ganske snæver gruppe af patienter med

kardiel involvering. De tidligste erfaringer med behandlingen er gode. Birtamimab tåles godt, giver forbedret gangdistance og livskvalitet samt overlevelsesgevinst. Der er i en tidligere udgave af Myelomatosebladet netop en artikel omkring dette forsøg.

Læs om Birtamimab forsøget i, Myelomatosebladet nr. 3, september 2023: myelomatose.info/affirm-al-studiet

Ikke stor forskel

På MAYO var behandling og opfølgning af AL amyloidose ikke så langt

fra vores danske tilgang til patienterne. Der er en stor tilbageholdenhed ved at give patienter med Amyloidose IMiDs (lenalidomid og pomalidomid), en behandling vi i Odense ikke helt ser samme udfordringer i, blot vi husker at tilpasse behandlingsdoserne. Venetoclax er en behandling, vi kan forvente os mere af indenfor behandling af AL amyloidose, specielt ved færomtalte translokation(11;14). Venetoclax er en behandling der, på nuværende tidspunkt, ikke er godkendt i Danmark.