

AL amyloïdose

oorzaak, behandeling en nieuwe ontwikkelingen

Monique Minnema, internist-hematoloog

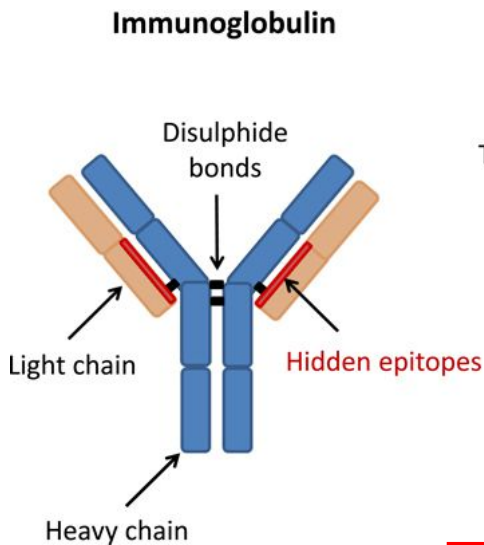
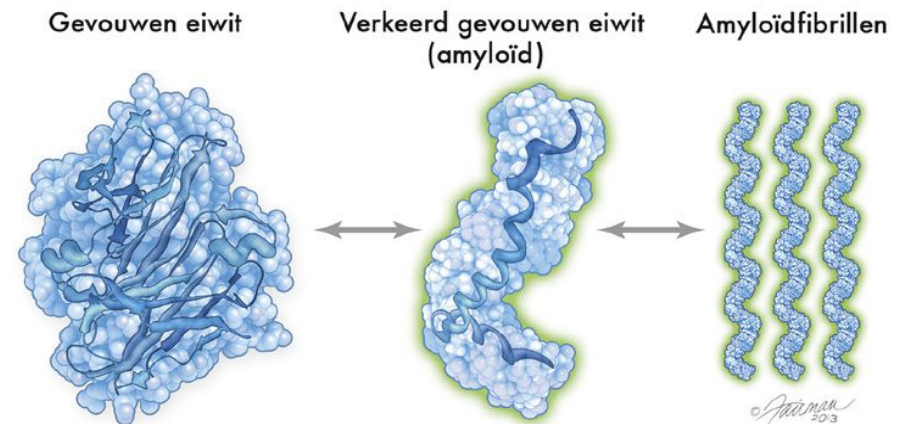
Patientendag 9 jan 2016



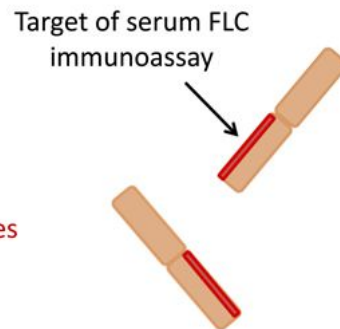
Universitair Medisch Centrum
Utrecht

AL (en AH) amyloidose

- AL = **A**myloid **L**ight chain
- AH = **A**myloid **H**ey chain

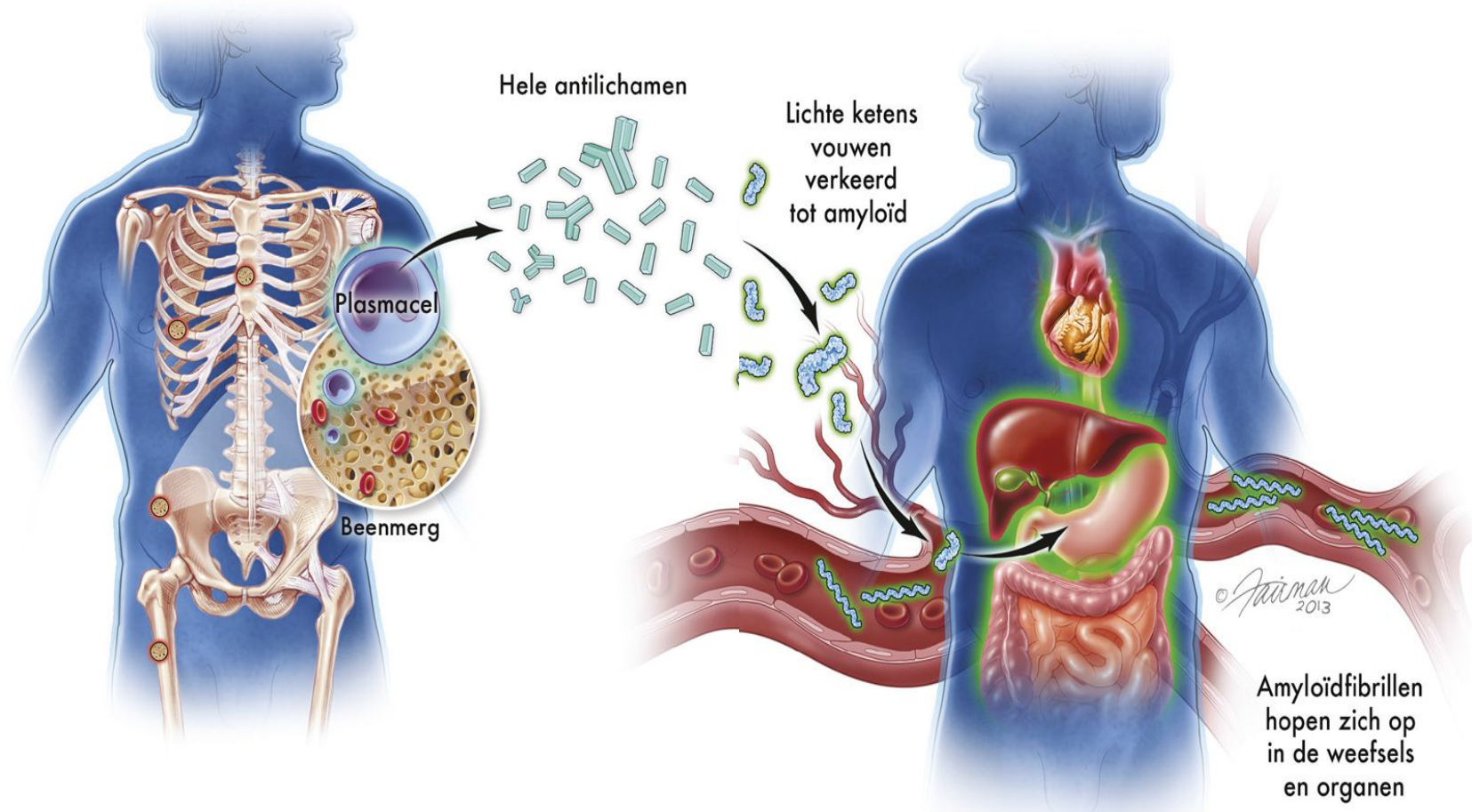


Free light chains



+ serum amyloid P (SAP)





Beenmerg ; beenmergpunctie voor plasmacellen ; %

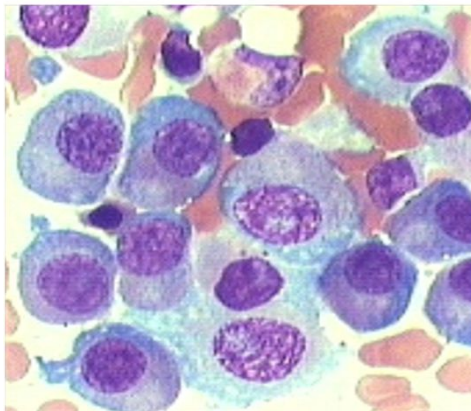
Bloed; meting M proteïne / lichte ketens: gram/L of mg/L

Orgaan; biopt voor amyloïd; wel / niet aanwezig

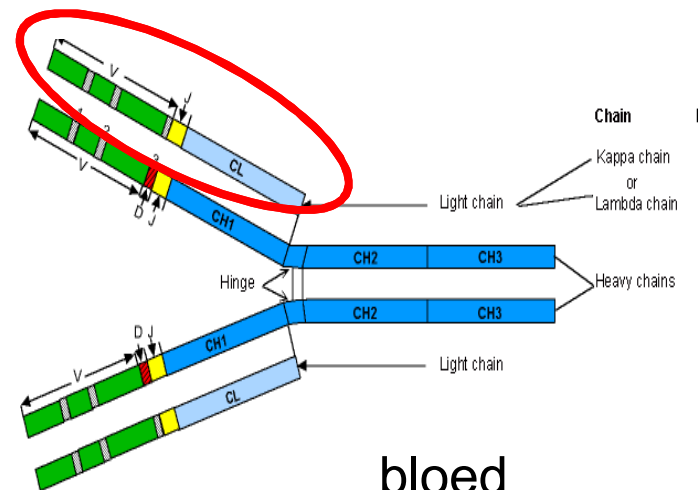


Plasmacellen

- Ieder mens heeft normale plasmacellen
- Plasmacellen hebben als taak verschillende afweerstoffen te maken
- Deze afweerstoffen heten IgG, IgA en IgM en hebben een kappa of lambda lichte keten eraan geplakt
- Bij AL amyloidose is vaak alleen maar lichte keten aanmaak; vrije kappa of lambda



beenmerg



bloed



Plasmacellen in Multipel Myeloom, MGUS en AL amyloidose

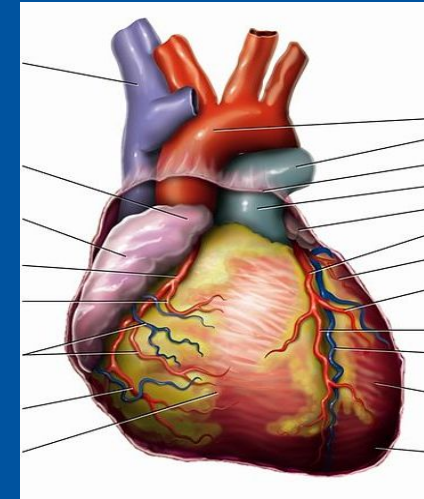
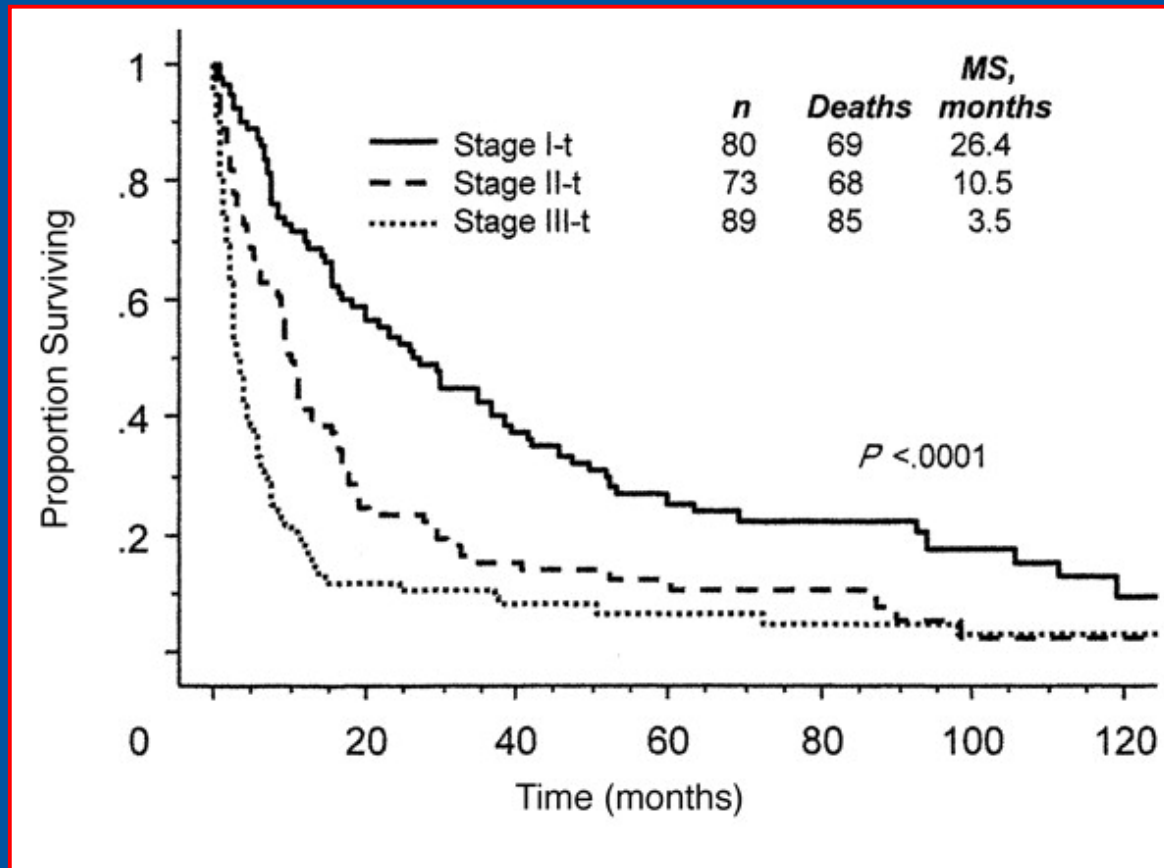
- (voorloper) kanker plasmacellen in beenmerg
 - < 10% plasmacellen = MGUS (monoclonal gammopathie van onbekende betekenis)
 - > 10% plasmacellen = multipel myeloom
 - Levensverwachting verschillend
- Bij AL amyloidose vaak < 10% plasmacellen in beenmerg echter NIET van onbekende betekenis!
- AL amyloidose is een zeer ernstige en bedreigende ziekte



Hart is belangrijkste voor uitkomst



Troponine en NT-pro-BNP bloedtesten



AL amyloidose is meestal systemisch



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

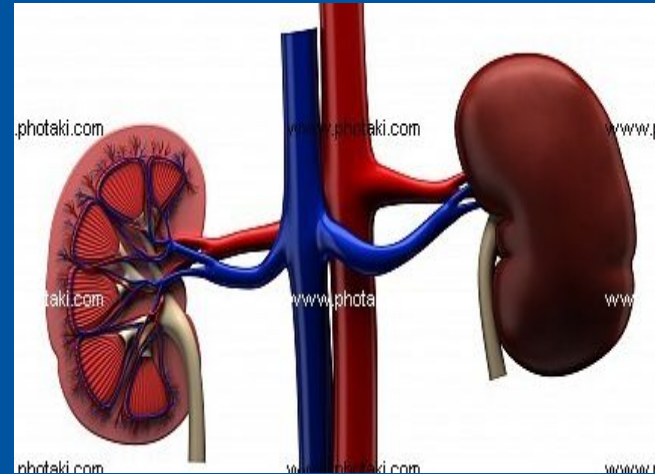
Systemisch: amyloid neerslagen in 2 of meer organen aanwezig

- Hart : hartspier dikker, elektrische geleiding slechter
- Nier : verlies van normale eiwitten in de urine, nieren werken slechter
- Zenuwstelsel : tintelingen voeten/handen, lage bloeddruk
- Lever : vergroot, werkt slechter
- Darmen : diarree, niet goed zakken van eten, afvallen
- Long : lokaal of diffuus verspreid, longbladen
- “zacht weefsel” : tong, vaten, spieren, lymfeklieren

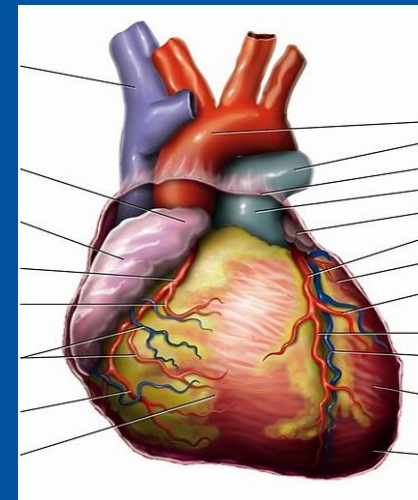
Nederlandse studie



- Betrokken orgaan:
 - *nier* 84%
 - *hart* 46%
 - *lever* 17%
 - *zenuwstelsel* 26%



- Hoeveel organen:
 - 1: 46%
 - 2: 33%
 - 3: 19%
 - 4: 3%



Hartklachten

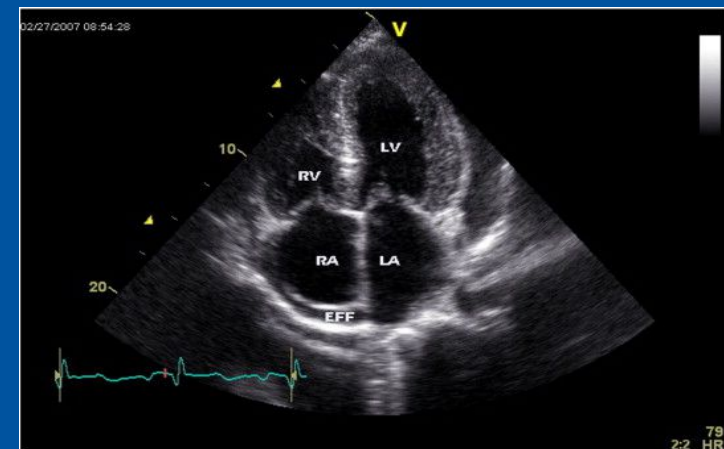
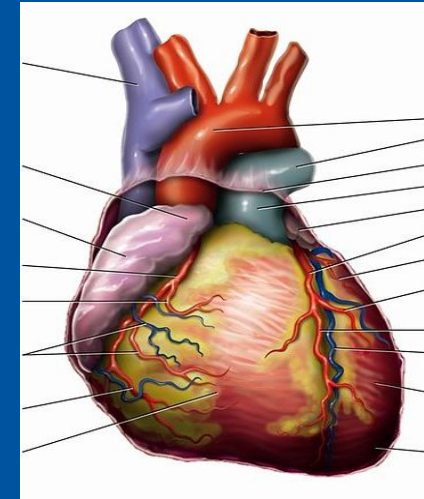


Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Hart wordt dikker en stijver: kan wel goed uitpompen maar niet goed ontspannen en weer vullen met bloed

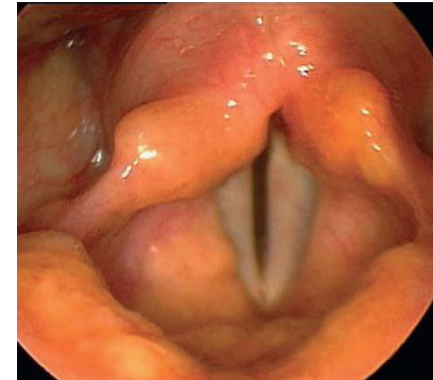
Klachten: sneller kortademig bij inspanning, vocht vasthouden, ritmestoornis, lage bloeddruk

Ondersteuning: plastabletten, zout beperken



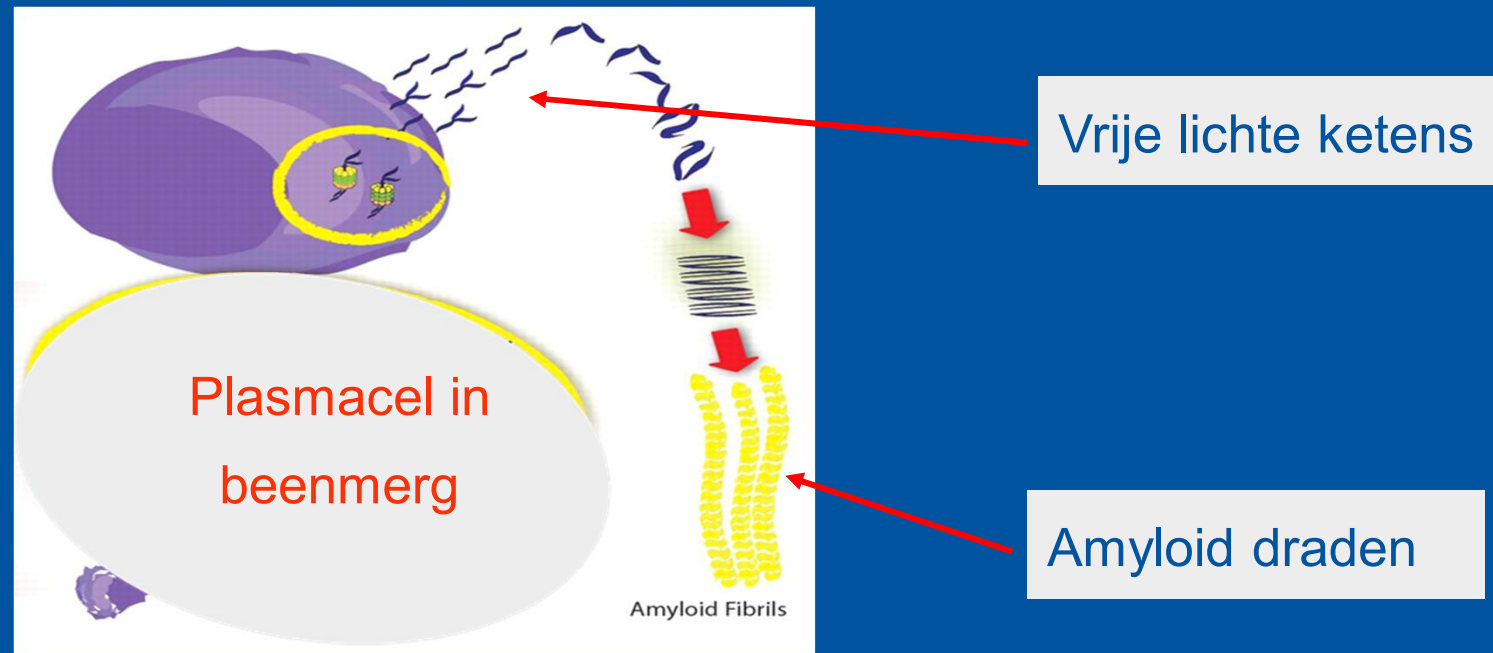
Lokale AL amyloidose

- Oorzaak is hetzelfde;
afwijkende plasmacellen die een afwijkende afweerstof aanmaken dat neerslaat als amyloid
- Echter in een orgaan ontstaan en niet in het beenmerg
- Relatie met lokale infectie of irritatie?
- Organen: HUID, KEEL, URINEWEGEN, DARM
- Zeer goede uitkomst
- Indien klachten: chirurgie, laser, radiotherapie (?)



Behandeling; algemeen

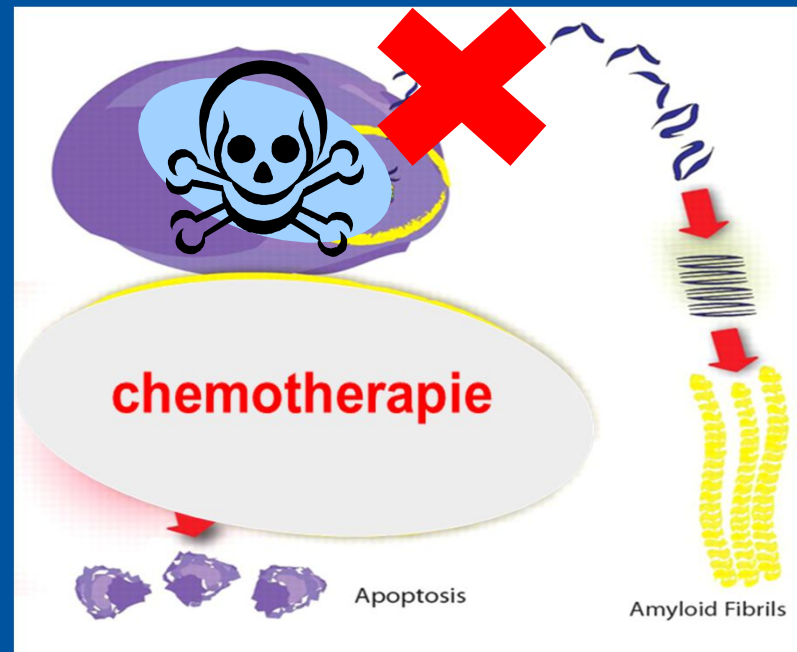
- Behandeling amyloid in de organen ; mogelijk in de toekomst?
- STOP toevoer van eiwitten die amyloid ketens vormen
- Bij AL amyloidose zijn dat de vrije lichte ketens die uit de plasmacellen van het beenmerg komen



Behandeling



De plasmacellen kunnen worden gedood met chemotherapie:
Geen precursor eiwit = geen verdere aanmaak van amyloid
Verbetering van de organen kan pas later (maanden-jaren) optreden
in 30-50% van de patienten; lichaam ruimt amyloid zelf op



Chemotherapie

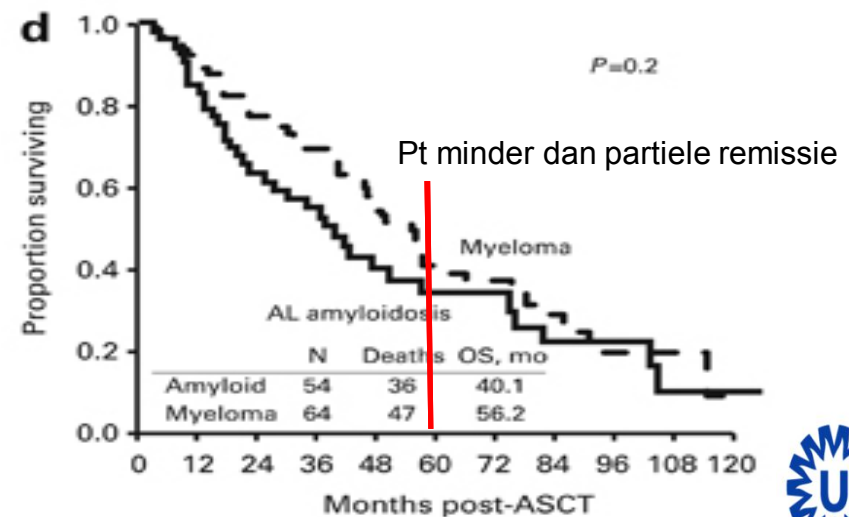
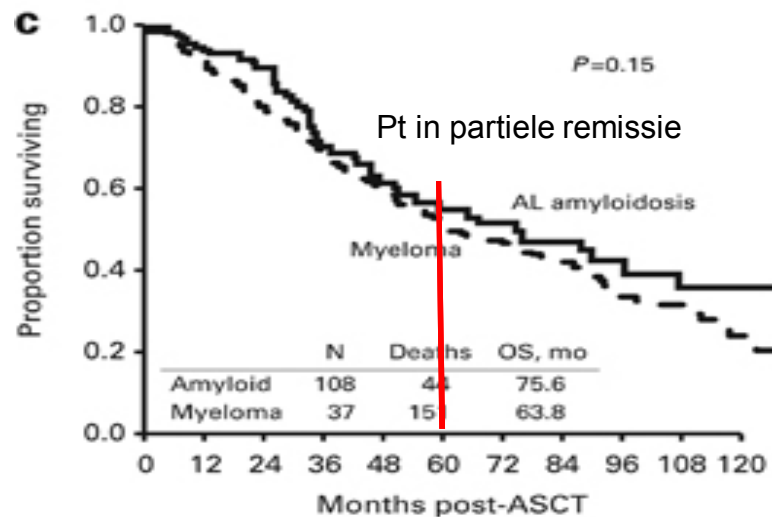
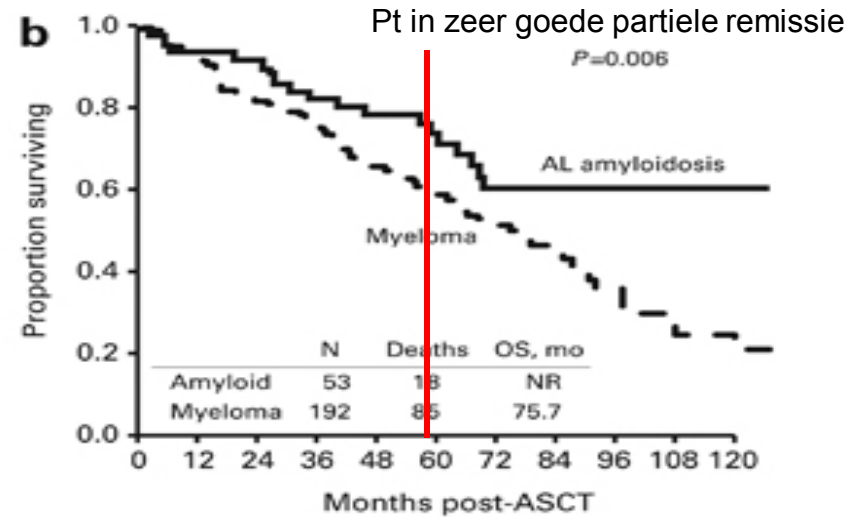
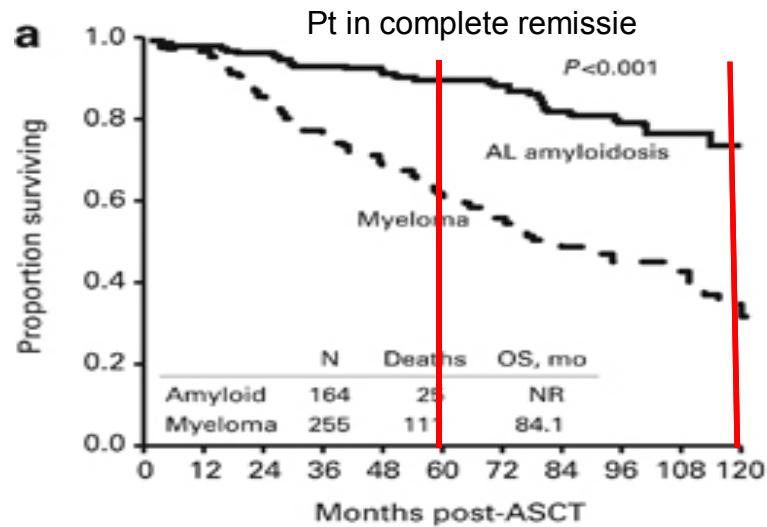


Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- Chemotherapie is altijd zwaar
- Geeft moeheid, maag-darm klachten, verergering van bestaande klachten zoals perifere neuropathie
- Jongere en fitte patienten;
 - *stamceltransplantatie*
- Type chemotherapie dat recent meer gebruikt wordt:
“Proteasoom remmers”
 - *Bortezomib / Velcade*
 - *Ixazomib*



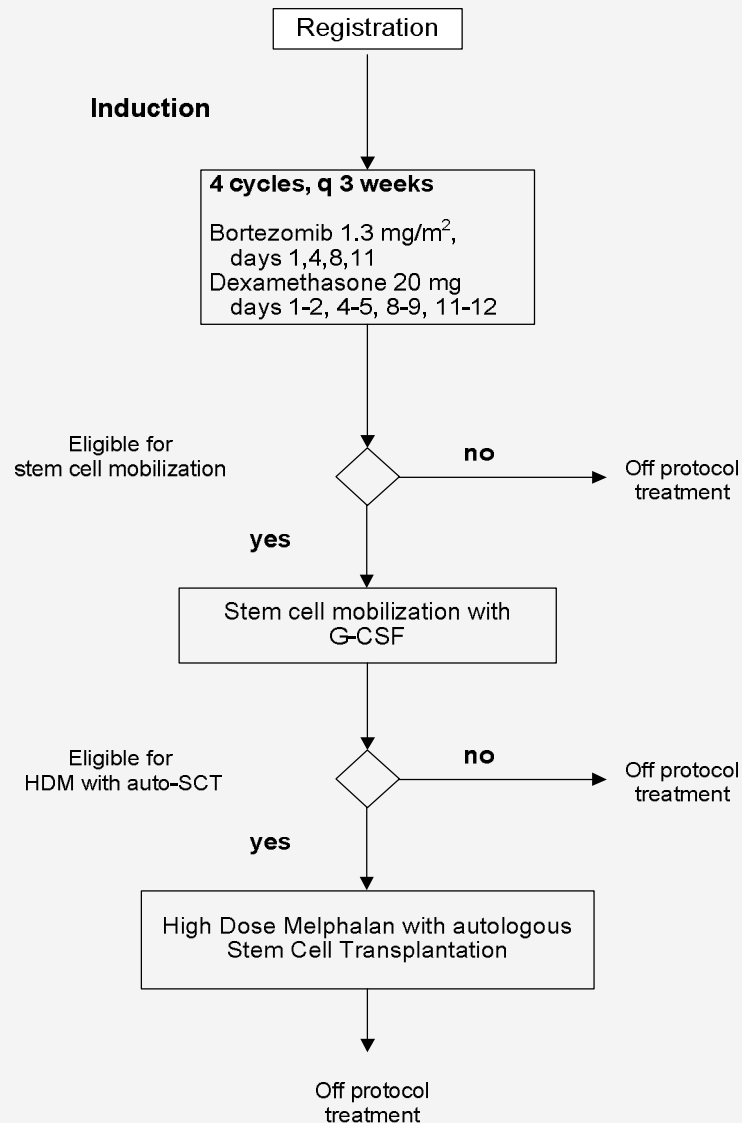
Autologe stamceltransplantatie en overleving



HOVON 104



Newly diagnosed AL Amyloidosis, age 18-70 years inclusive



FASE 2 studie

50 pt in 4 jaar

*Is Bortezomib sc gevolgd door
stamceltransplantatie betere
therapie?*

Primaire eindpunt:

- verdwijnen plasmacellen =
complete remissie
- orgaan verbetering
- veiligheid

Andere mogelijkheden:

- Chemotherapie ; niet intensief en poliklinisch
 - Bortezomib sc
 - Melphalan pillen
 - Cyclofosfamide pillen
 - Altijd combinaties met prednison of dexamethason
- Recidief :
 - Herhalen wat eerder werkte
 - Switchen van type medicijn
 - Lenalidomide of Thalidomide (softenon)
- Alle middelen zijn bekend van en veel gebruikt bij Multipel Myeloom behandeling



Serial measurement over a six year period of serum lambda free light chain concentration by sensitive nephelometric assay in a patient with AL amyloidosis.

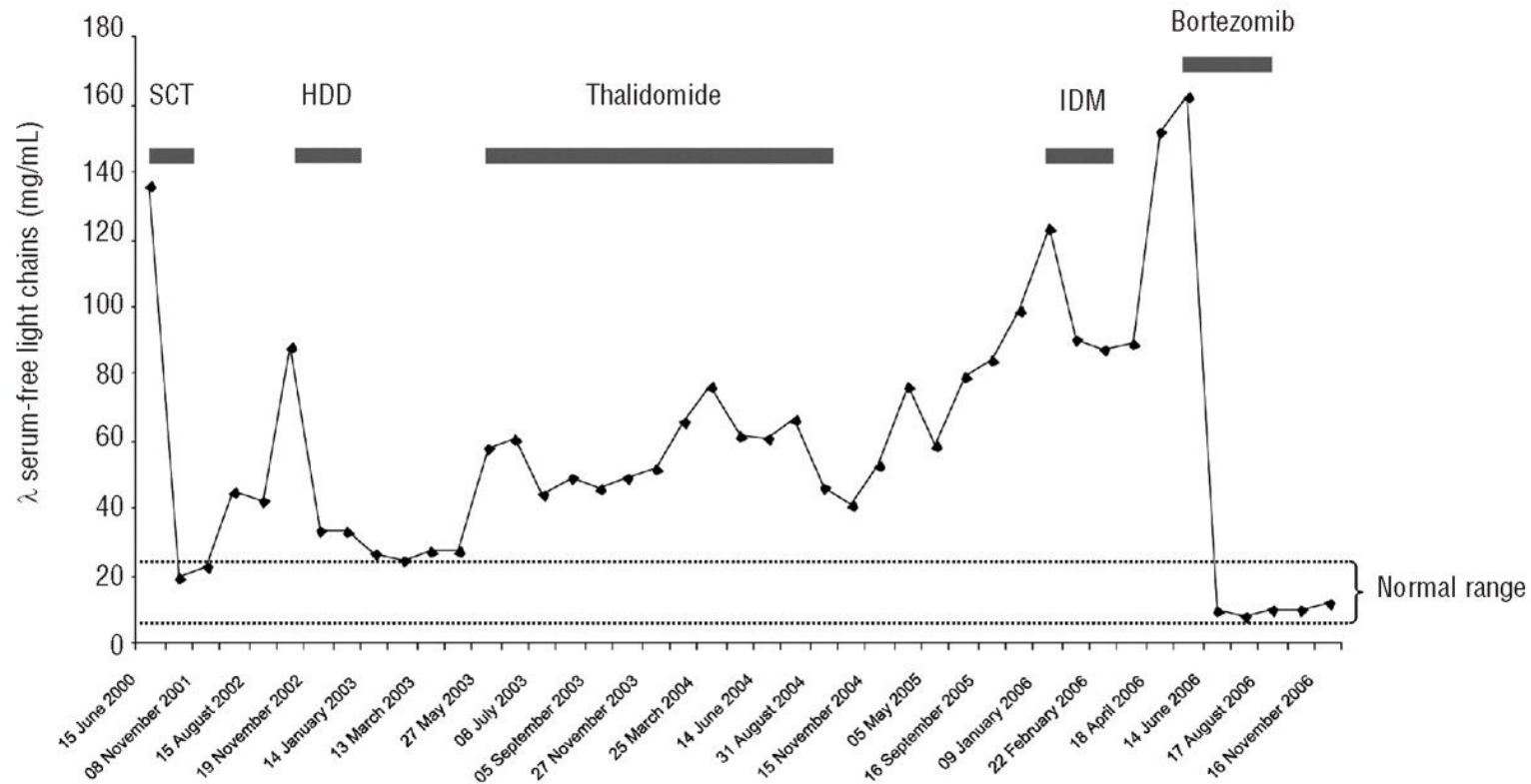


Figure 2. Serial measurement over a six year period of serum lambda free light chain concentration by sensitive nephelometric assay in a patient with AL amyloidosis. Monoclonal light chain production was substantially but briefly suppressed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation (SCT) and by high dose dexamethasone (HDD), but the response to subsequent therapies including thalidomide (with and without dexamethasone) and intermediate dose intravenous melphalan (IDM) was poor. A rapid and complete serum free light chain response was observed after a single cycle of bortezomib.

Vervolg na stoppen behandeling

- Bloedtesten M-proteïne en lichte ketens, bij stijging;
 - Is er toename van de plasmacellen in het beenmerg
- Door deze stijging kan er toename van amyloid neerslagen in de organen zijn
 - Klachten bij patiënt (herkenbaar van eerder)
 - Afwijkende bloed (NT pro BNP) en urine testen (eiwit)
- **Recidief behandeling niet te laat inzetten**
- Maar evenwicht bestaat; toevoer en afbraak gelijk



NIEUW: Anti Amyloid therapie

Doxycycline?



Antibioticum, gebruikt voor huid- en luchtweg infecties

Bijwerking: zelden maag darm klachten, huiduitslag

Muis model; vermindert amyloïd fibril vorming

Andere vormen van amyloïdose; geen tot weinig activiteit

ASH 2015:

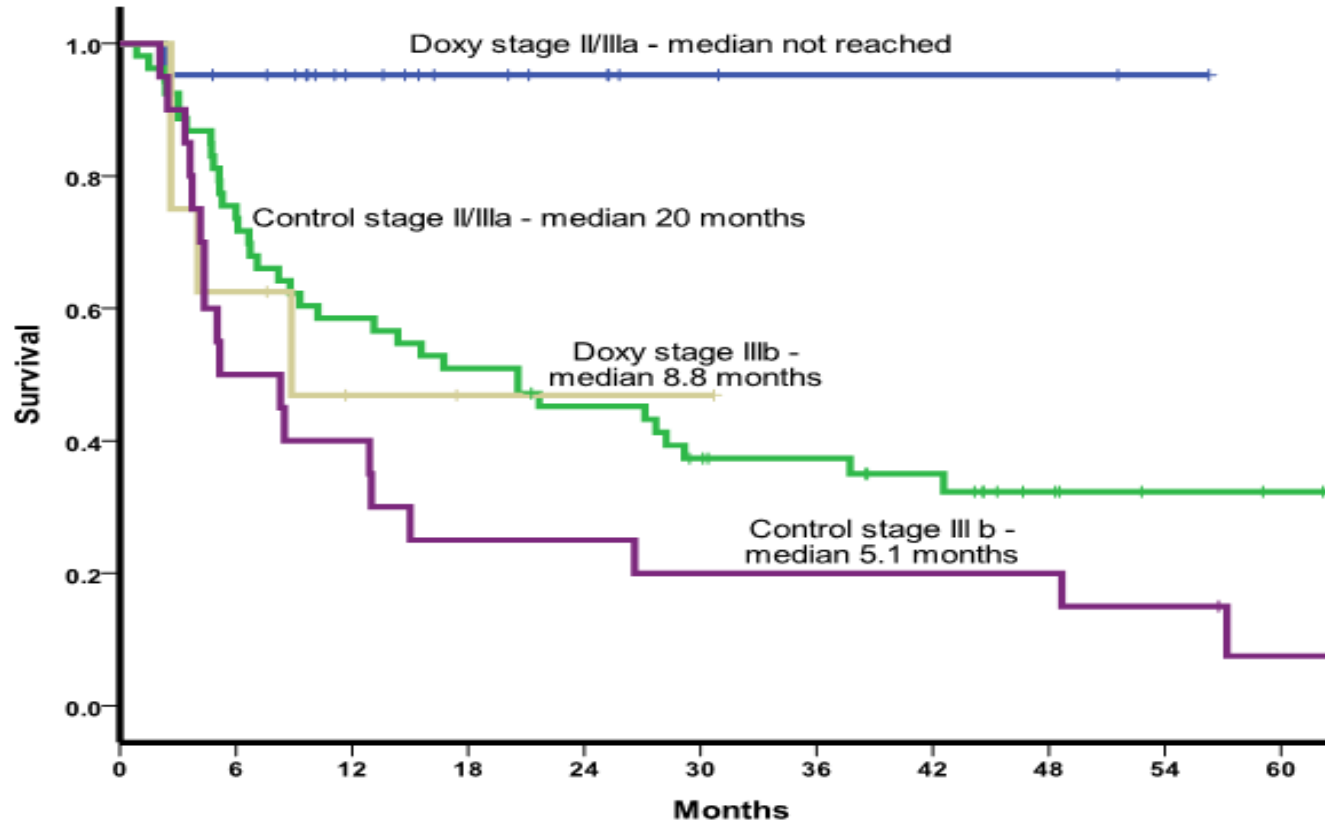
Studie met patiënten met AL amyloïdose en betrokkenheid hart.

Retrospectieve data analyse

Alle patiënten waren behandeld chemotherapie, 30 ook met doxy 2 dd 100 mg en 97 gelijkende patiënten erbij gezocht in database.



Doxycycline in AL amyloidose



Echter; 30 patienten met doxy deden het ook beter op chemotherapie;
Meer complete remissie en zeer goede partiele remissie



Anti amyloid therapie; antistof therapie

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

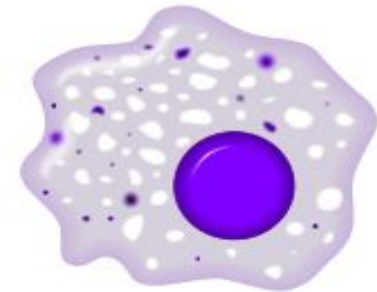
ORIGINAL ARTICLE

Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

Duncan B. Richards, D.M., Louise M. Cookson, B.Sc.,
Alienor C. Berges, Pharm.D., Sharon V. Barton, M.Sc.,
Thirusha Lane, R.N., M.Sc., James M. Ritter, D.Phil., F.Med.Sci.,
Marianna Fontana, M.D., James C. Moon, M.D., Massimo Pinzani, M.D., Ph.D.,
Julian D. Gillmore, M.D., Ph.D., Philip N. Hawkins, Ph.D., F.Med.Sci.,
and Mark B. Pepys, Ph.D., F.R.S.

Anti amyloid therapie ; antistof therapie

- IgG antistof dat bindt aan amyloid fibrillen, aan SAP eiwit
- Daarom eerst
 - volledige depletie van SAP in bloed met 3 dg infuus
 - Daarna toedienen per infuus van antistof; doel is vormen van **SAP–anti-SAP immuun complexen in het amyloid in de organen**
 - Dan nog ong 10 dg, 3 dd sc injectie om SAP in bloed laag te houden
 - Voor alle vormen van amyloidose
- **SAP–anti-SAP immuun complexen**
 - Activeren "opruimsysteem" in lichaam; de macrofagen



C SAP Scintigraphy in Patient 8

Before



After



¹²³I-SAP Dose
in Liver (%)

25.2

9.1

D SAP Scintigraphy in Patient 13

Before



After



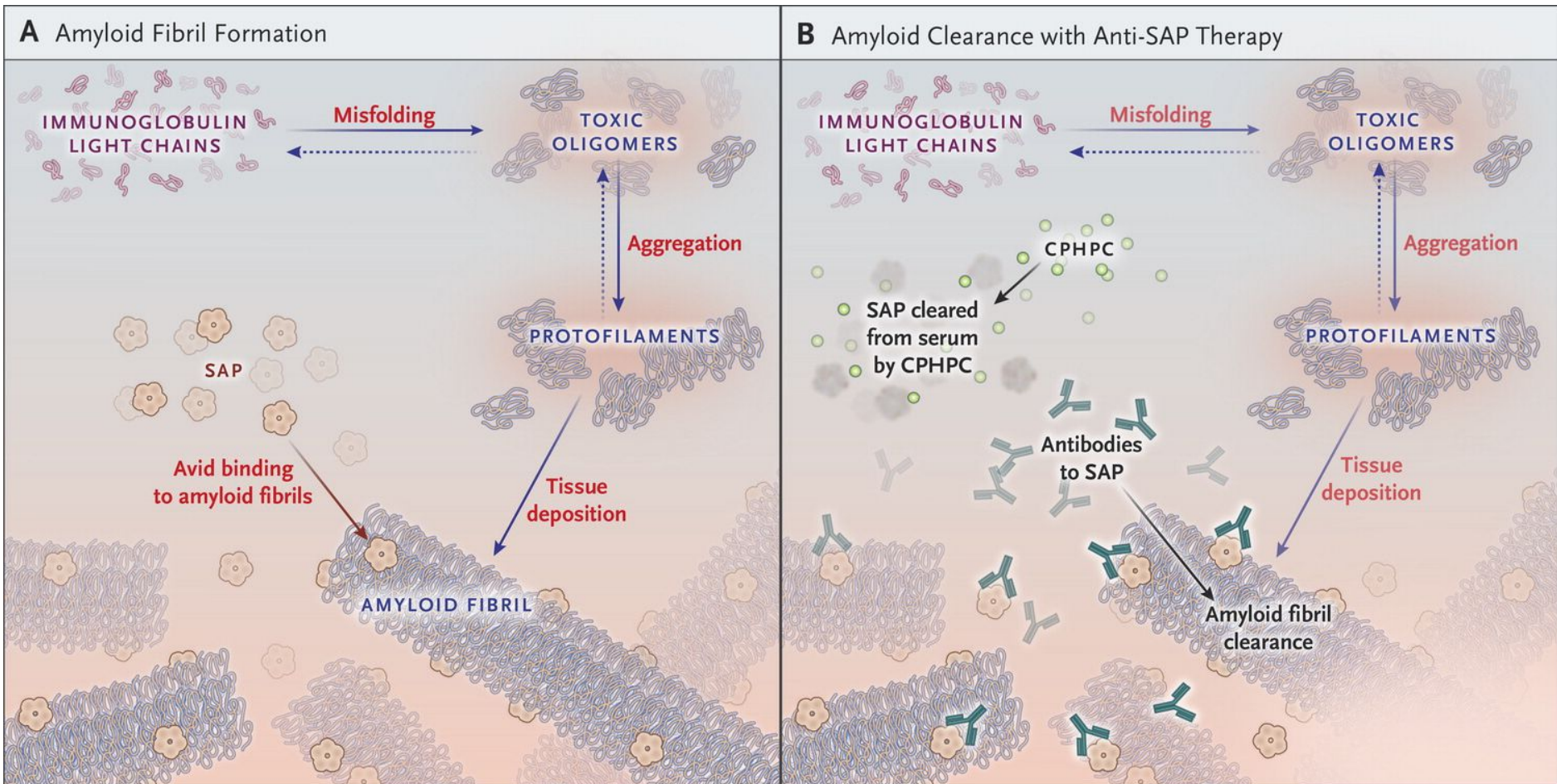
¹²³I-SAP Dose
in Liver (%)

61.1

17.4

- 16 patienten, allen met leverbetrokkenheid, niet cardiaal
- Na 6 wk; 7 vermindering amyloid, met name in hogere dosering
- Milde infusie reacties





Comenzo RL. N Engl J Med 2015;373:1167-1169

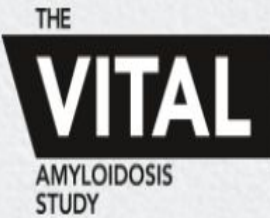


Anti amyloid therapie; antistof therapie

[ABOUT PROTHENA](#)

[JOIN OUR MAILING LIST](#)

[ARE YOU AN HCP?](#)



Can we unfold
AL amyloidosis?

[Can I take part?](#)

The VITAL Amyloidosis Study

Anti amyloid therapie; NEOD001, antistof

- In muis model aangetoond dat amyloid wordt verminderd door activatie van macrofagen
- Werkt alleen voor AL amyloidose
- Studie in patienten:
 - 27 patienten met AL amyloidosis
 - Eerder chemotherapie gehad met PR of beter
 - Aantoonbare orgaan schade (NT pro BNP verhoogd)
- Methode
 - Een infuus per 28 dg
- Uitkomst
 - 50% verbetering cardiaal
 - 43% verbetering renaal



VITAL studie

- ≥ 18 jaar
- AL amyloidosis, niet eerder behandeld
- Plasmacellen beenmerg
- Hartbetrokkenheid; klachten, echo, NT pro BNP
- Geplande chemotherapie is met bortezomib, 1/week
- Voldoende bloedwaardes, lever en nierfunctie

Uitsluiting bij

- Niet-AL amyloidosis
- Criteria voor multipel myeloom
- Geplande autologe SCT
- Bekend met infusie reacties op antistoffen



VITAL studie

Studie opzet

- Infuus elke 28 dagen, geen maximum vastgesteld
- Duur infuus in begin 2 uur, later 1 uur
- Gecombineerd met chemotherapie : bortezomib
- Duur en schema van chemotherapie te bepalen door arts

Uitkomst;

- Overleving
- aantal opnames voor cardiale klachten
- Veiligheid
- Kwaliteit van leven

Waar; UMCG en UMCU, begin 2016



Samenvatting



- AL amyloidose enige amyloidose vorm veroorzaakt door plasmacellen
- Daardoor kan de oorzaak aangepakt worden
- Aanpak bestaat uit chemotherapie = ZWAAR
- Bij meerderheid patiënten tijdelijke onderdrukking
- Nieuwe geneesmiddelen zijn anti amyloid antistoffen

Dank voor uw aandacht!



Universitair Medisch Centrum
Utrecht