

Ontwikkelingen in de behandeling van AL amyloïdose

Monique Minnema, internist-hematoloog

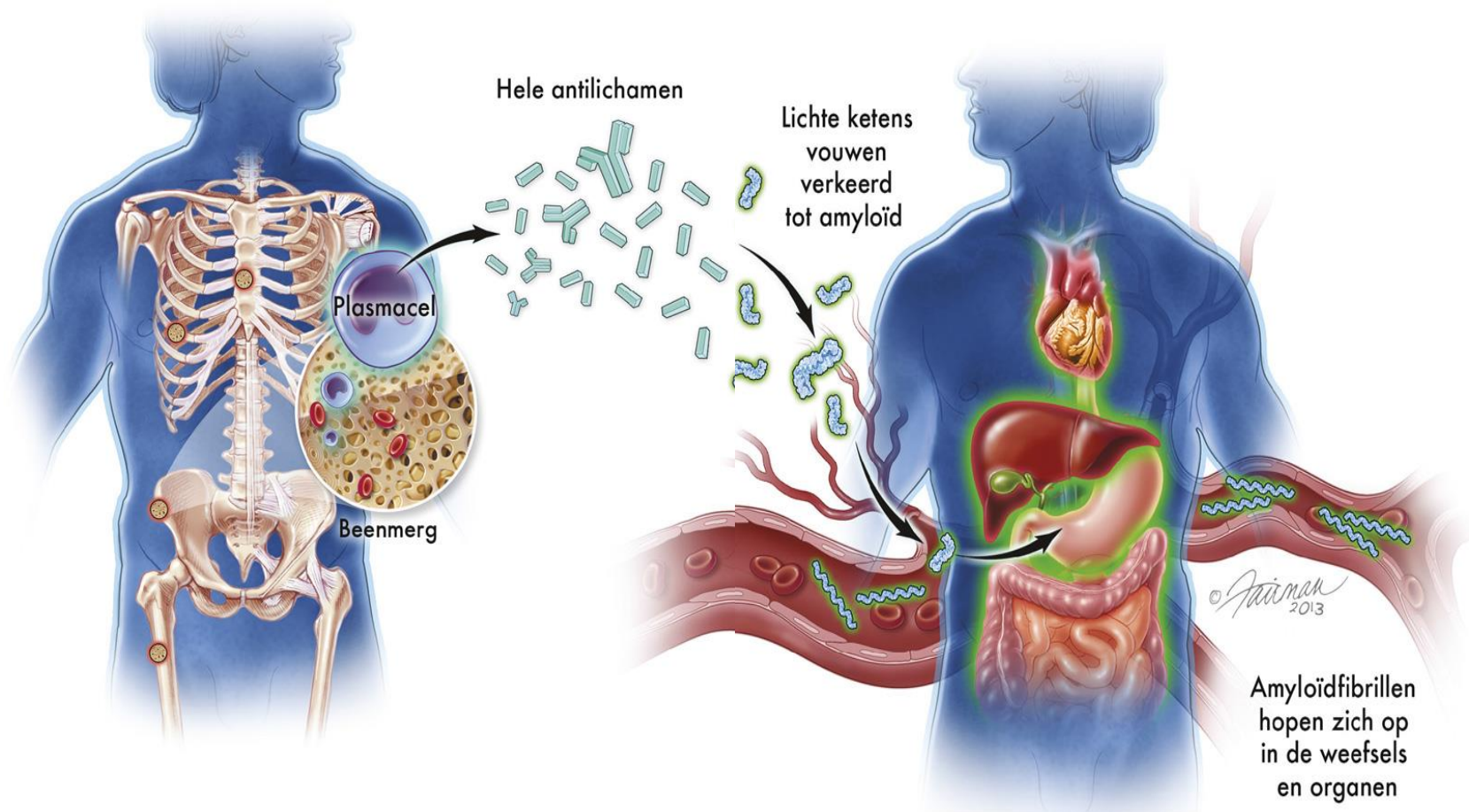
UMC Utrecht

Patiëntendag 9 maart 2019


Amyloïdose
NEDERLAND

Inhoud

- Algemene inleiding AL amyloïdose
- Behandeling en symptoombestrijding
- Bijzondere vormen
 - Lokale AL amyloïdose
 - IgM amyloïdose
- Nieuwe behandelingen
 - HOVON 104 resultaten
 - Anti amyloïd therapie
 - Deelname aan klinische studies
 - Andromeda studie “de novo” patiënten
 - Ixazomib studie recidief patiënten

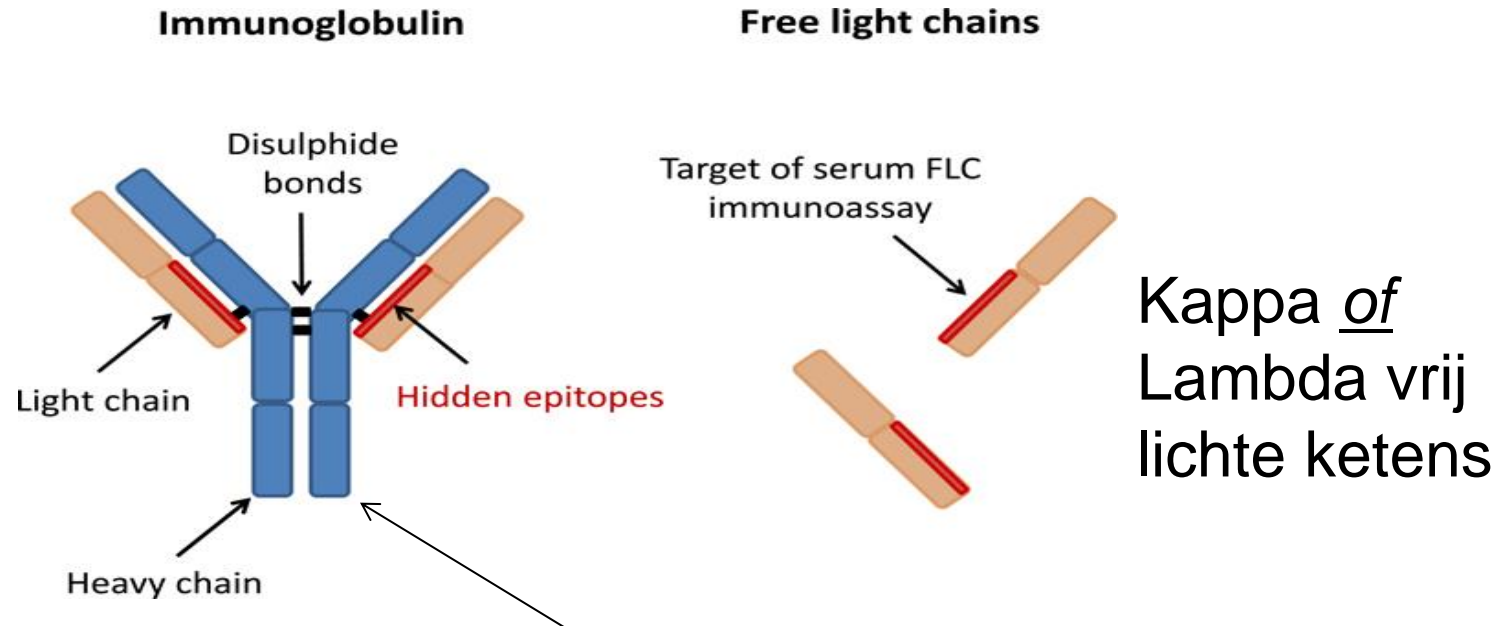


Beenmerg ; beenmergpunctie voor plasmacellen ; %

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

Orgaan; biopt voor amyloid; wel / niet aanwezig, typering indien mogelijk

AL (en AH) amyloïdose



M proteïne:

Vrije lichte ketens en/of
Compleet M proteïne

(Zware keten: IgA , IgG of IgM)

Plasmacel ziektes: 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 amyloïdose vaak < 10% plasmacellen in beenmerg echter NIET van onbekende betekenis!
- AL amyloïdose is een zeer ernstige en bedreigende ziekte

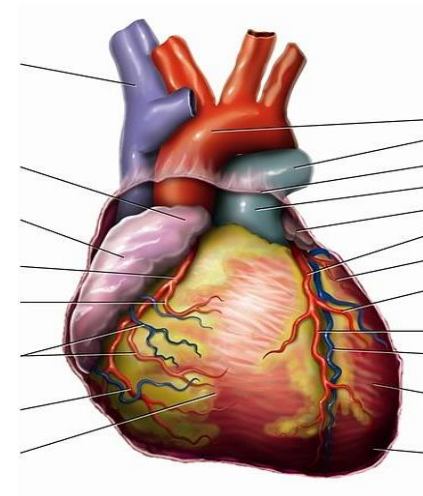
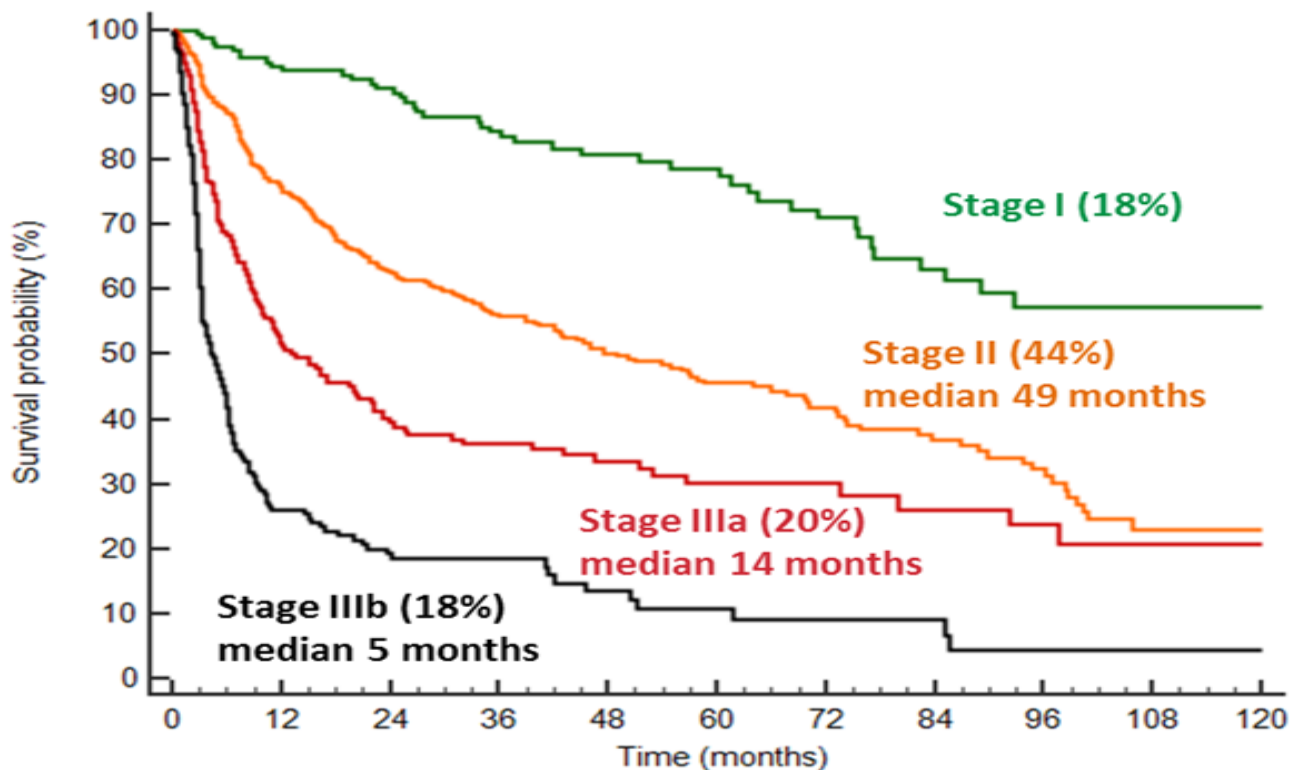
AL amyloidose is meestal systemisch

Systemisch: amyloid neerslagen in 2 of meer organen aanwezig

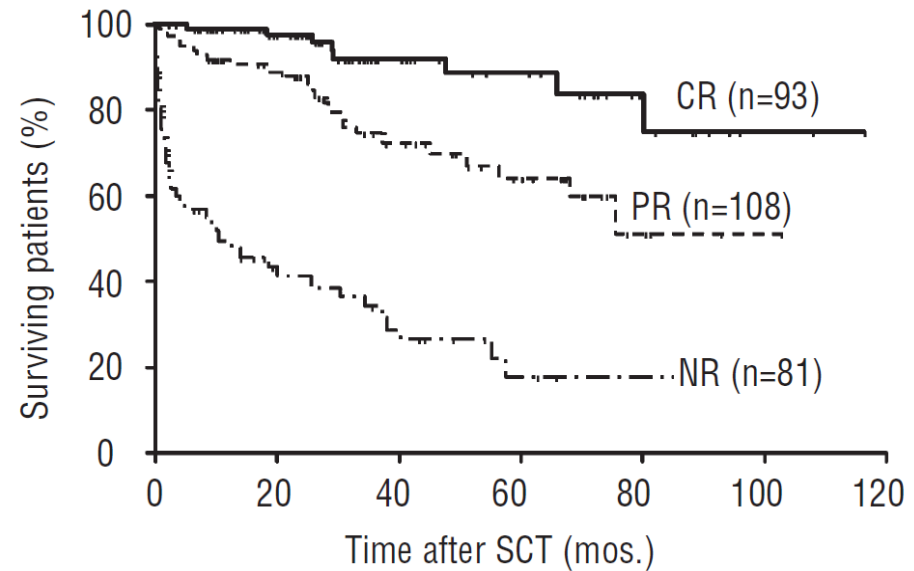
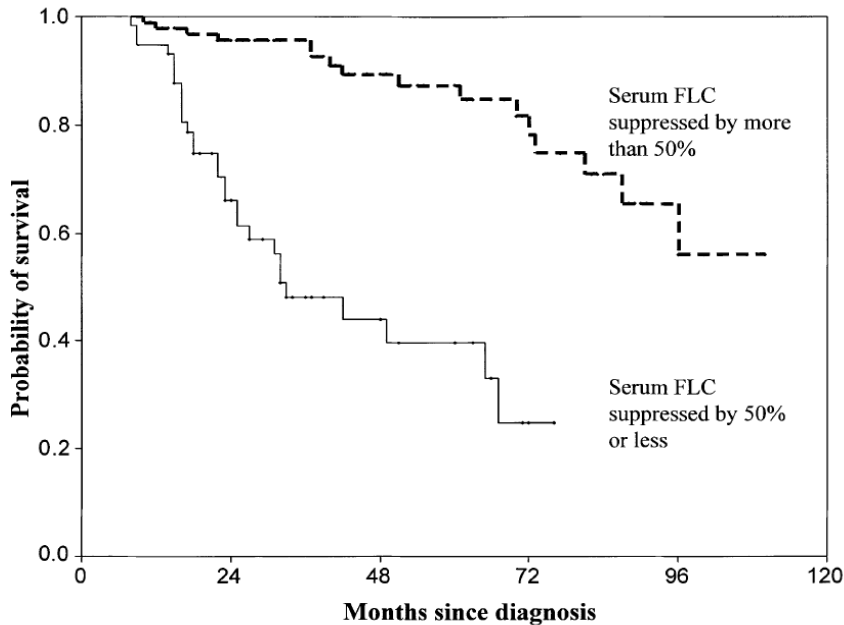
- Hart hartspier dikker, elektrische geleiding slechter
- Nier verlies van normale eiwitten in de urine, nieren werken slechter
- Zenuwstelsel tintelingen voeten/handen, lage bloeddruk
- Lever vergroot, werkt slechter
- Darmen diarree, niet goed zakken van eten, afvallen
- Long lokaal of diffuus verspreid,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

Conditie hart is belangrijkste orgaan voor uitkomst

Meting Troponine en NT-pro-BNP bloedtesten voor start therapie



Ook hematologische respons is bepalend voor overleving



Lachmann et al, *Br J Haematol* 2003; 122:78-84

Gertz et al, *Haematologica* 2007;92:1415-18.

Meting vrije lichte ketens tijdens therapie

Doel behandeling

Stopzetten productie vrije lichte keten eiwitten
Dmv chemotherapie om plasmacellen te doden

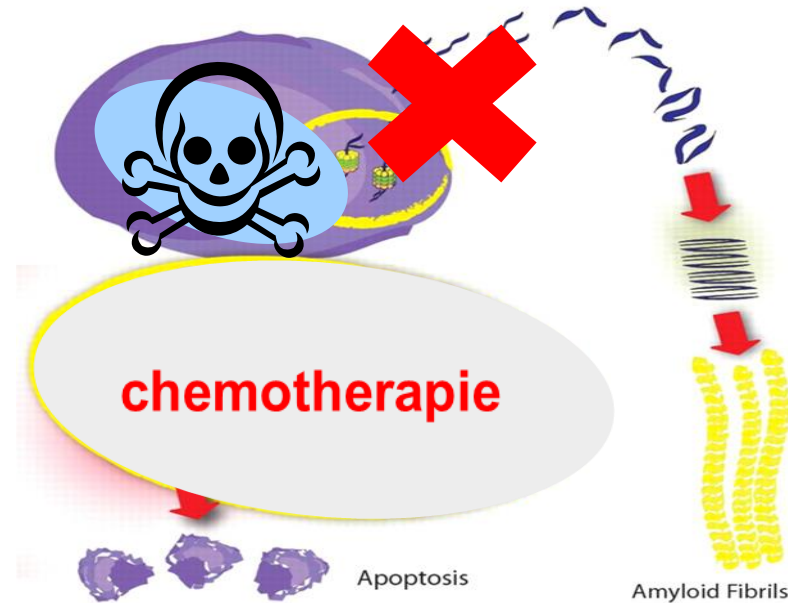
-> Behalen goede hematologisch respons

-> langer leven met de ziekte

-> Na langdurige en goede hematologische respons kan ook orgaan respons komen

-> verbetering kwaliteit van leven

Behandeling



Verbetering van de organen kan pas later (maanden-jaren) optreden in 30-50% van de patienten; lichaam ruimt amyloid zelf op

Behandeling

- Op maat
- Medicijnen die ook effectief zijn in Multipel Myeloom
- Chemotherapie is altijd zwaar
- Geeft moeheid, maag-darm klachten, infecties, of verergering van bestaande klachten zoals perifere neuropathie



Behandeling

- Jongere en fitte patienten ($\approx 20\%$) ;
 - Stamceltransplantatie na zeer zware chemotherapie
- Type chemotherapie dat vaak gebruikt wordt: “Proteasoom remmers”
 - Bortezomib / Velcade
 - Ixazomib
- Nieuwe standaard : “CyBorD” kuren
 - Bortezomib sc een keer per week (ipv 2 x)
 - Cyclofosfamide tabletten
 - Dexamethason tabletten

Behandeling

- **Chemotherapie**

- Melphalan pillen
- Cyclofosfamide pillen
- Lenalidomide pillen
- Altijd combinaties met prednison of dexamethason

- **Recidief :**

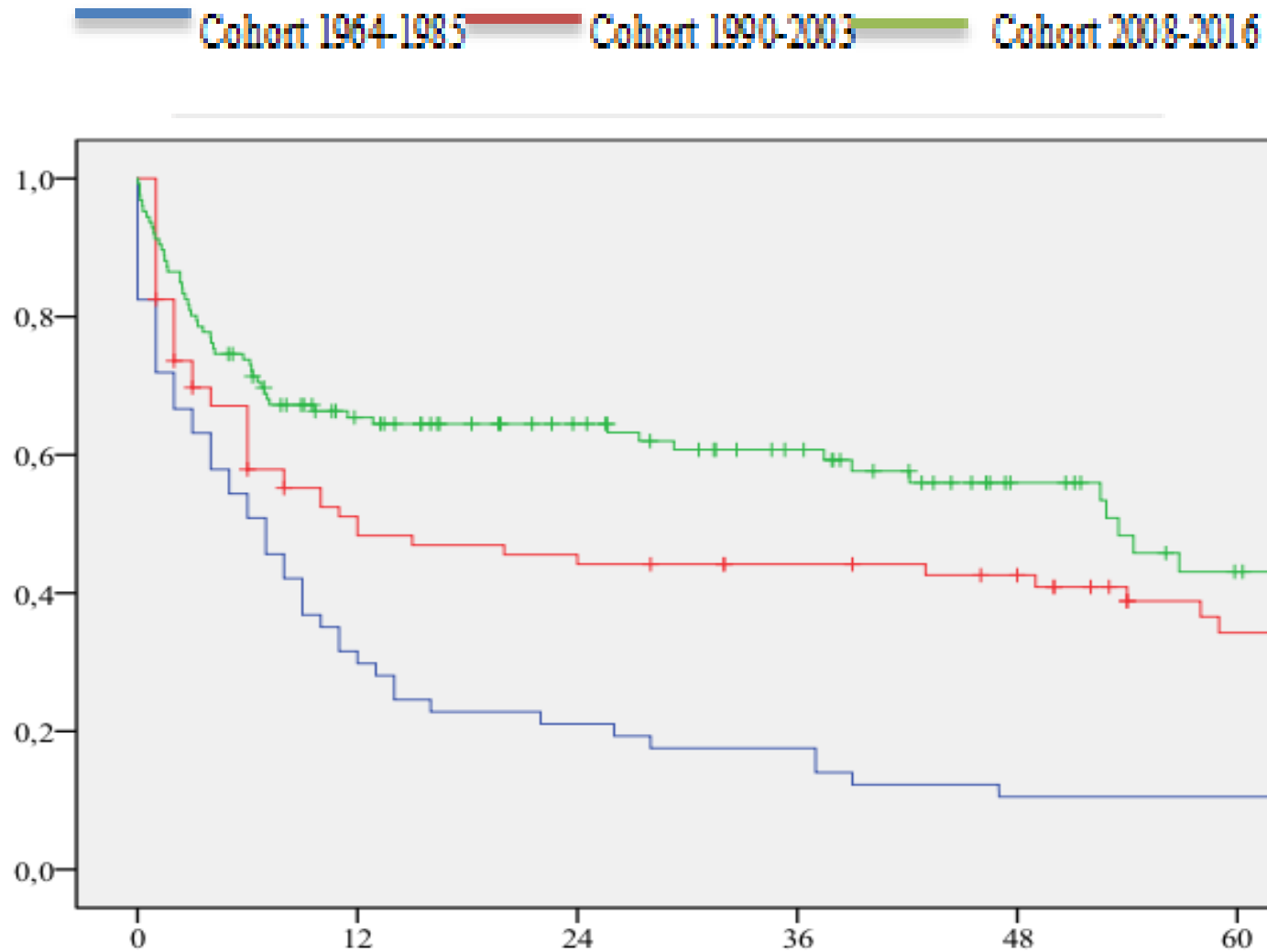
- Herhalen wat eerder werkte
- Ixazomib (STUDIE)
- Lenalidomide
- Pomalidomide
- Daratumumab ; anti CD38 monoklonale antistof = immuuntherapie

Vervolg na stoppen behandeling

- Bloed: testen vrije 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



Verbetering overleving in Nederland



Rutten KHG, Raymakers RAP, Hazenberg BPC, Nienhuis HLA, Vellenga E, Minnema MC.
Amyloid. 2018 Dec;25(4):227-233

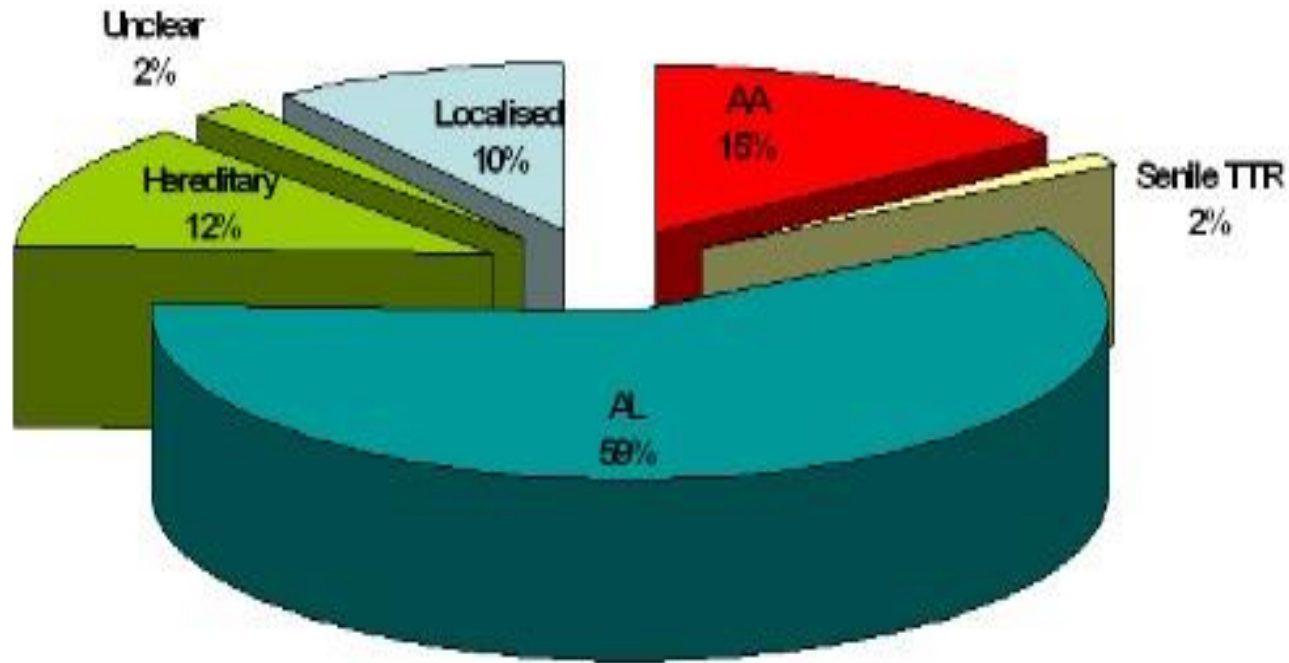
Ondersteuning

- Blijf bewegen
- Zoek balans in activiteiten en rust
- Zoutarm eten
- Soms vochtbeperking
- Dieet tijdens chemo met voldoende eiwitten
- Hygiëne
- Antibiotica ter voorkomen van infecties

Ondersteuning

- Vocht vasthouden
 - Plastabletten
 - steunkousen
- Lage bloeddruk
 - Stop bloeddruk tabletten
 - Bloeddrukverhogende tabletten: florinef of midodrine
 - steunkousen
- Diarree
 - Loperamide
 - Soms antibiotica kuur

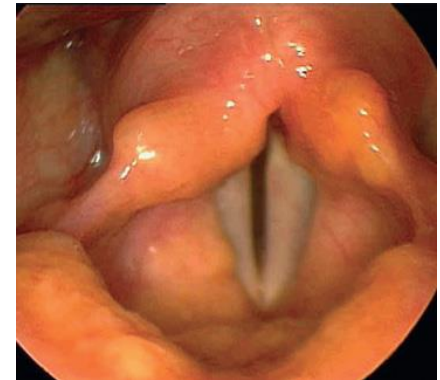
Bijzondere vormen



>3000 patients seen at NAC since 1990

Lokale AL amyloidose

- Oorzaak is hetzelfde;
afwijkende plasmacellen die een afwijkende afweerstof aanmaken dat neerslaat als amyloid
- Echter in een orgaan ontstaan en niet 2 of meer en in het beenmerg
- Relatie met lokale infectie of irritatie?
Bijv bij insuline injecties
- Organen: HUID, KEEL, URINEWEGEN, DARM, LONG



Lokale AL amyloidose

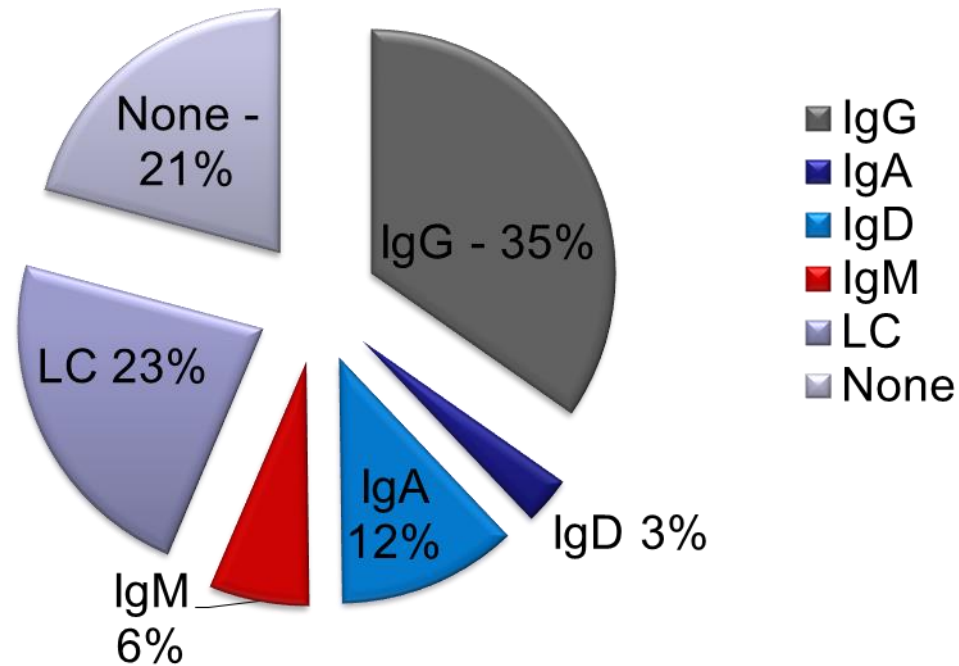
- Zeer divers beeld
- Goede uitkomst
 - Zelden naar systemische vorm
- Geen studies naar beste behandeling
- Indien klachten:
 - Chirurgie
 - Laser
 - Radiotherapie?
 - Chemotherapie?



Nodulaire pulmonale amyloidomen (PNA)

Bijzondere vormen

M-protein type in AL amyloidosis



IgM: andere ziekte als oorzaak

Non-IgM AL

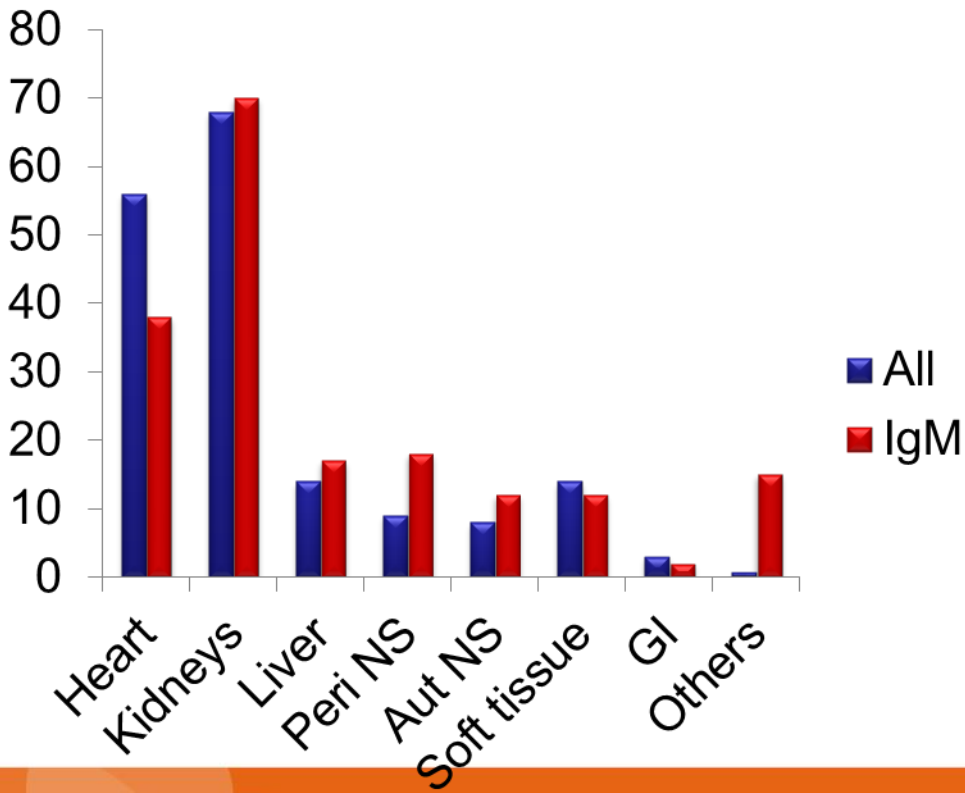
- Plasma cell ziekte
- Mediaan ~ 7-9% plasma cell infiltratie
- 15% hebben ook Myeloom

IgM AL amyloidosis

- 52% Lymphoproliferatieve ziekte
 - LPL – 74%
 - NHL-ns – 25%
 - Follicular, CLL – 1%
- 'Plasma cell' – 6%
- Geen afwijkingen: 42%

IgM amyloidose

orgaanbetrokkenheid

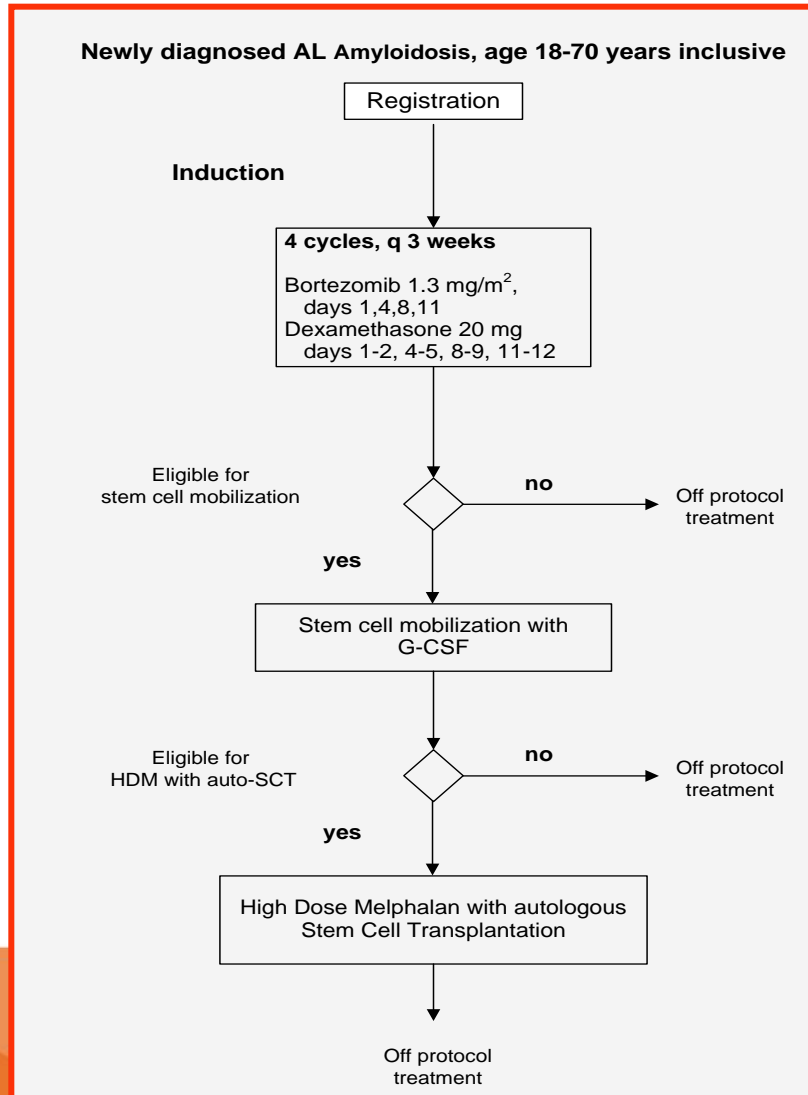


behandeling

-> Meer als lymfoom
behandeling

- Rituximab
- Andere type
chemotherapie

(Nieuwe) Behandelingen

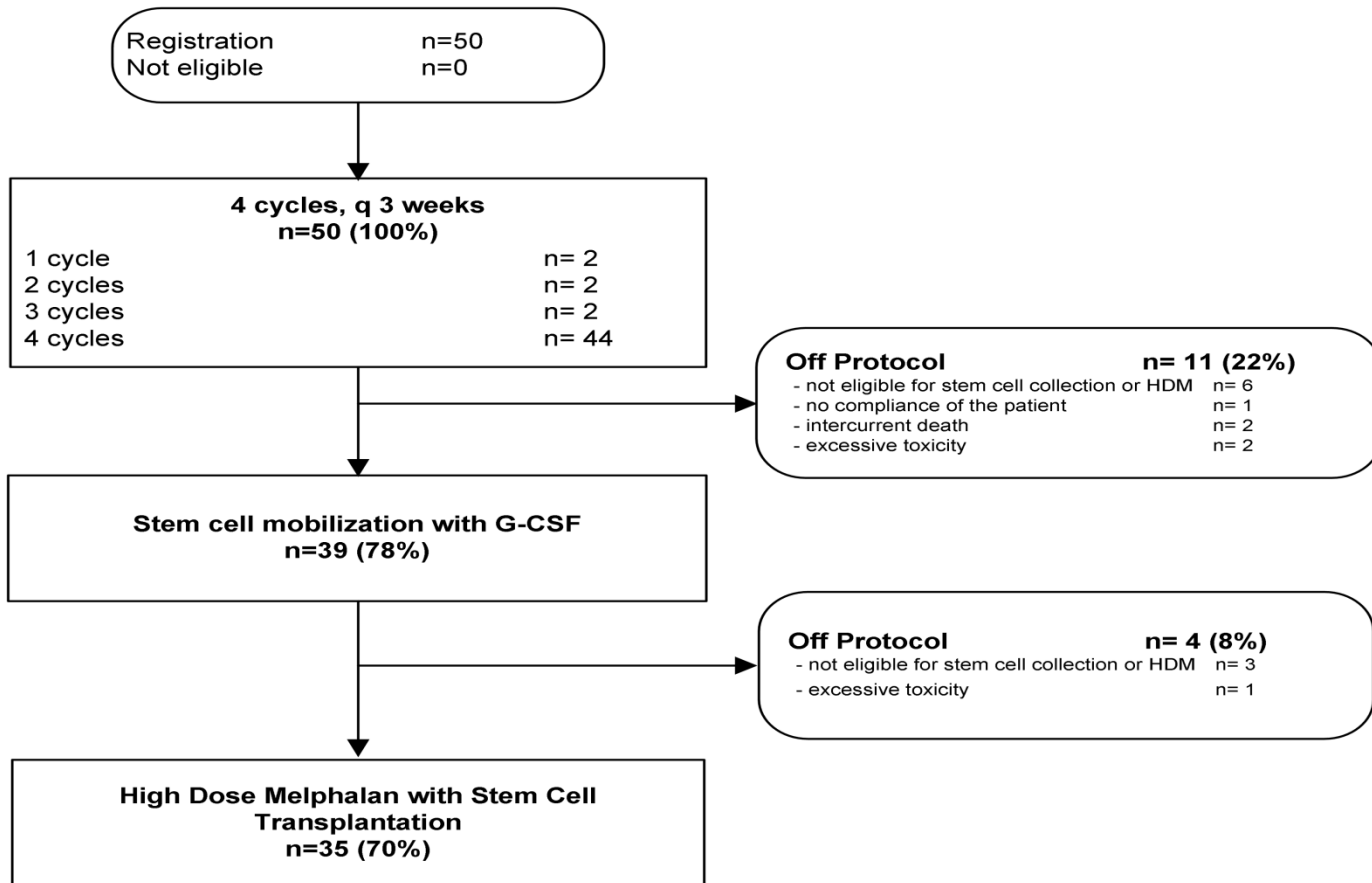


HOVON 104 studie

- Bortezomib-dexamethason
- 4 kuren elke 3 wk
- Hoge dosis Melfalan gevolgd door autologe stamceltransplantatie

HOVON 104 studie

Flow diagram of the 50 eligible patients in Bor-Dex arm of HO104 AL amyloidosis

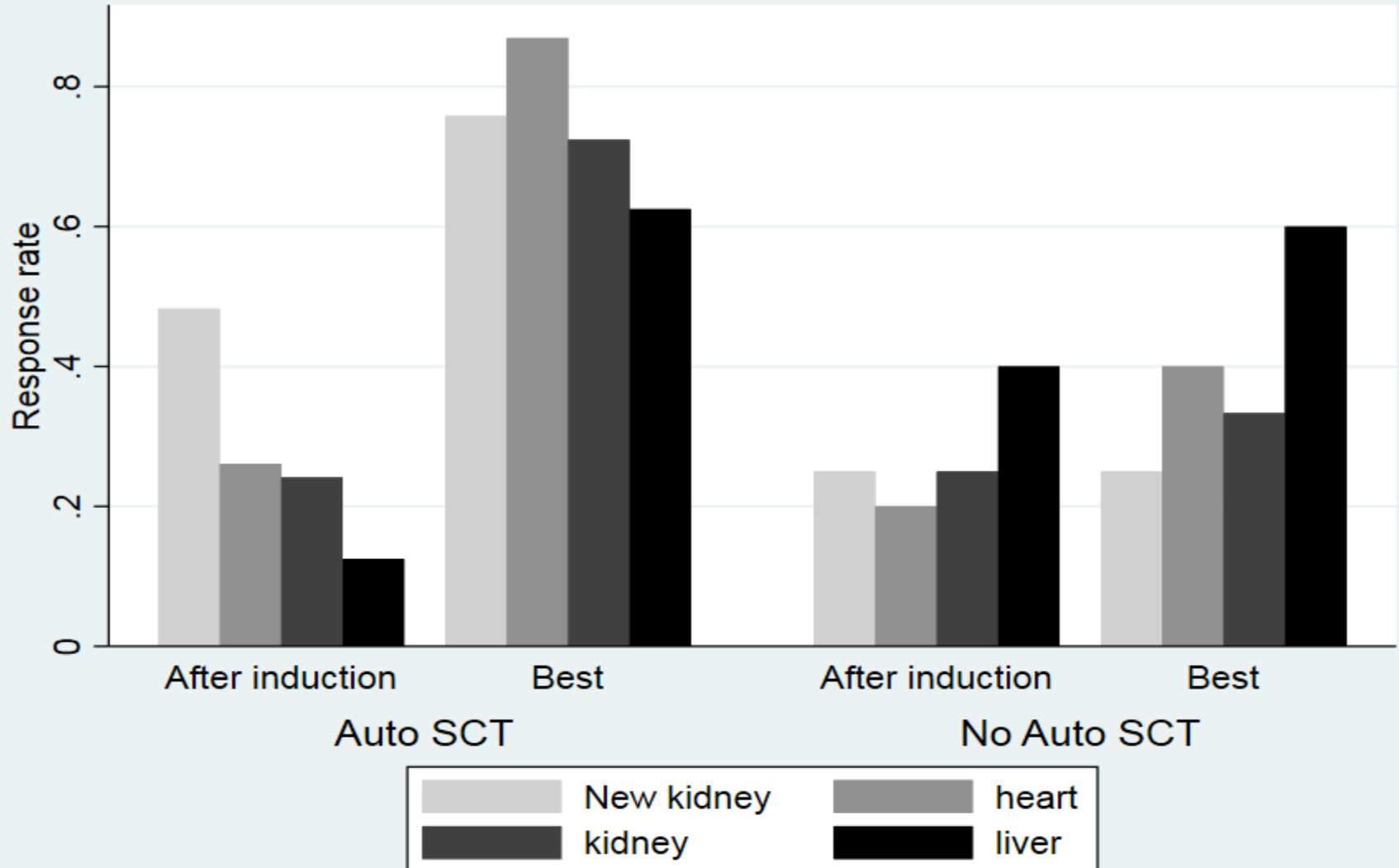


ADVERSE EVENT	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5	TOTAL
Nervous system, total	12	24	12	2	-	50
- sensory PNP	12	14	6	2	-	34
- autonomic duizelig, lage bloeddruk	-	6	4	-	-	10
- neuropathic pain	-	4	-	-	-	
Gastro intestinal (diarree, misselijk	na	30	10	4	-	44

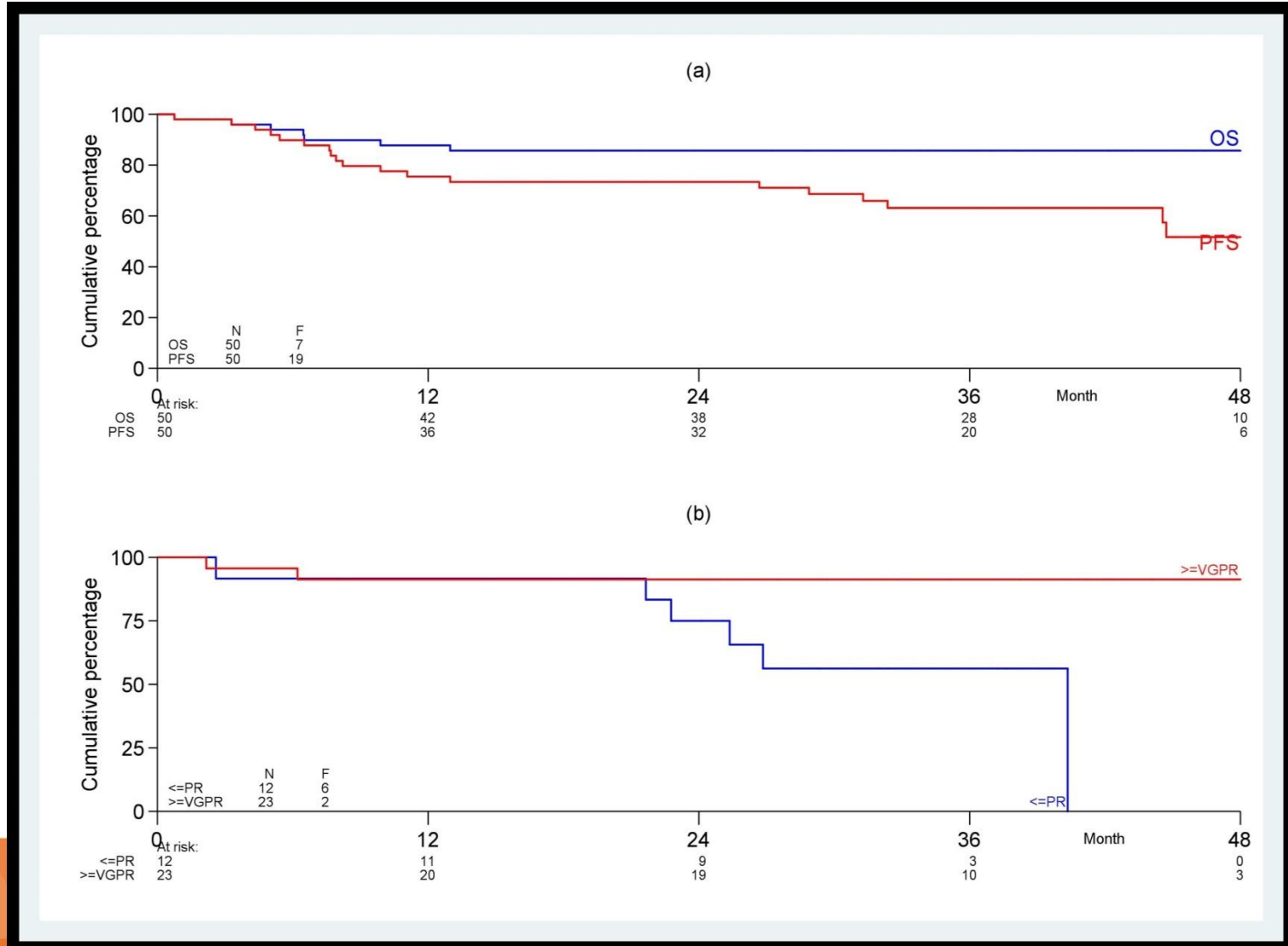
Helpt van de patienten dosis aanpassingen voor bortezomib en 44% voor dexamethason

Metabolic/nutrition	na	18	6	-	-	24
Moeheid	na	10	2	-	-	12

Orgaanverbetering



ziektevrije en totale overleving



Anti Amyloid therapie

- **NEOD001** studies:
- Leek veelbelovend maar in vergelijkende studies met placebo bleek NIET beter
- Volledig gestopt door fabrikant

- **Doxycycline** (antibioticum)
- Zou vorming van amyloid kunnen tegengaan
- Gerandomiseerde fase III studie gaat starten
- Mn voordeel bij betrokkenheid hart

Medicijn in ontwikkeling

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.

Dezamizumab na
voorbehandeling
met miridesap

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | REPORT

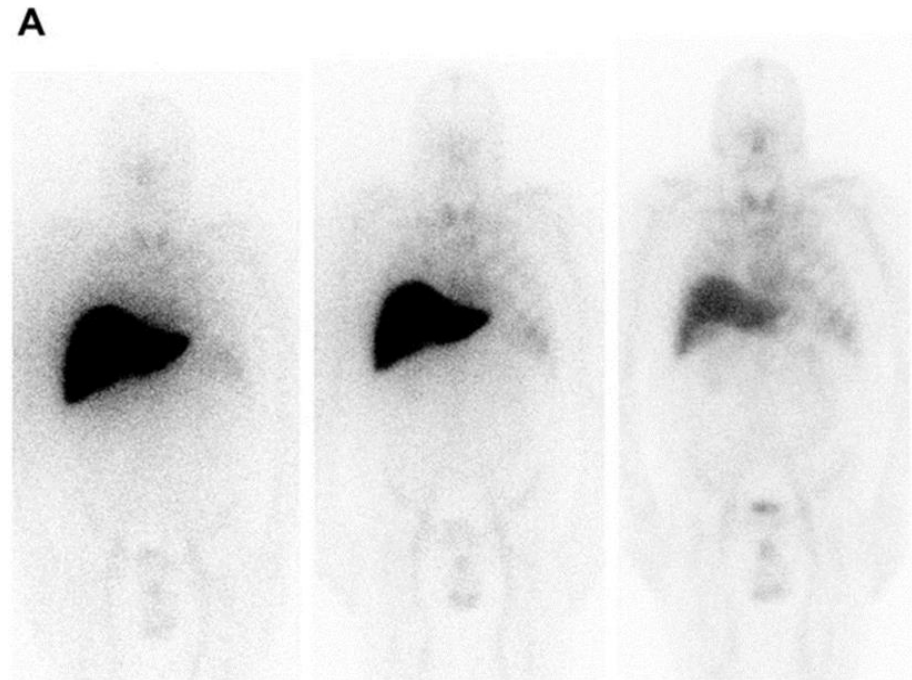
SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis

Duncan B. Richards,¹ Louise M. Cookson,¹ Sharon V. Barton,¹ Lia Liefwaard,¹ Thirusha Lane,²
David F. Hutt,² James M. Ritter,³ Marianna Fontana,² James C. Moon,⁴ Julian D. Gillmore,²
Ashutosh Wechalekar,² Philip N. Hawkins,² Mark B. Pepys^{2,5*}

fase I/II trial: Miridesap + Dezamizumab

- 23 pt, 48 behandelingen
- Infusie reacties: hoofdpijn, flushing, druk op de borst, tachycardie, oedeem gelaat, misselijk, diarree, hypotensie
- < 36 uur 20/28 pt; urticaria/huiduitslag
- Acuut fase response: CRP, SAA en NT pro BNP ↑
- Fase II studie cardiale pt volgt



SAP scan

Nieuwe ontwikkelingen; gaan niet vanzelf!

- FASE I Start vanaf zeer lage doseringen steeds hoger om de hoogste veilige dosering te vinden
- FASE II Met gevonden veilige dosering meer patienten behandelen om te kijken voor werkzaamheid als monotherapie of als toevoeging aan bestaande therapie
- FASE III Wetenschappelijk bewijs dat nieuwe medicijn beter is. Nodig voor registratie

Ontwikkeling van nieuwe medicijnen, deel II

- FASE III Studies met grote groepen patienten en "eindpunt van de studie" (= de resultaten) pas meerder jaren na stoppen inclusies
- Registratie Gehele dossier met alle informatie naar EMA = europese medicijn agentschap
- Vergoeding Per land te regelen met verschillende systemen

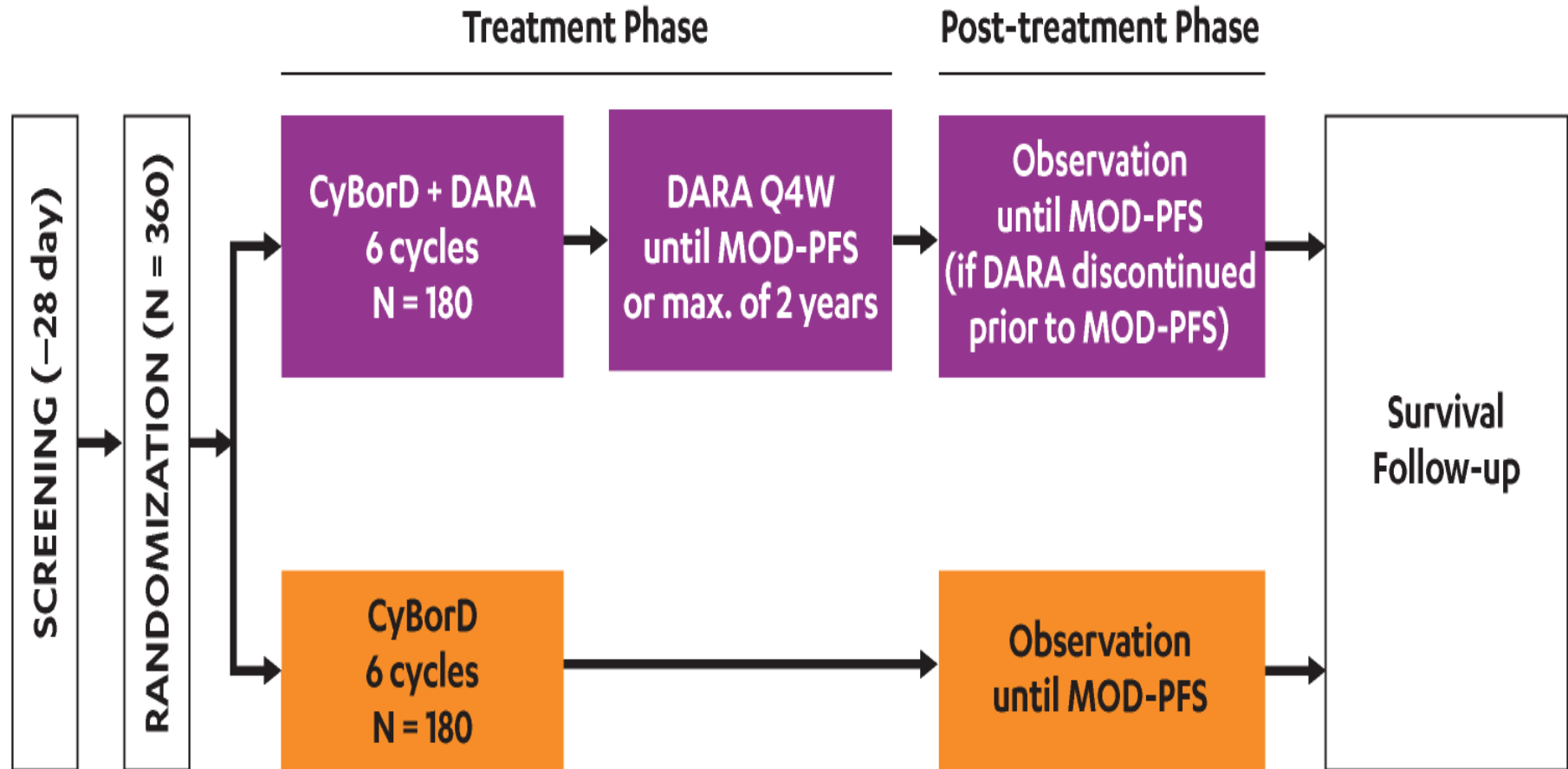
**DAARNA PAS MOGELIJKHEID TOT VOORSCHRIJVEN
DUUR ONG 8 JAAR**

Deelname klinische studies

- Alleen na volledige en goede voorlichting
 - Patienten informatie op papier
 - Teken en van "geinformeerde toestemming"
- Studiepatiënten hebben rechten en plichten
- Studies vaak intensiever in metingen en controle frequentie
- Fase III studies hebben een loting voor wel/niet studiemedicijn

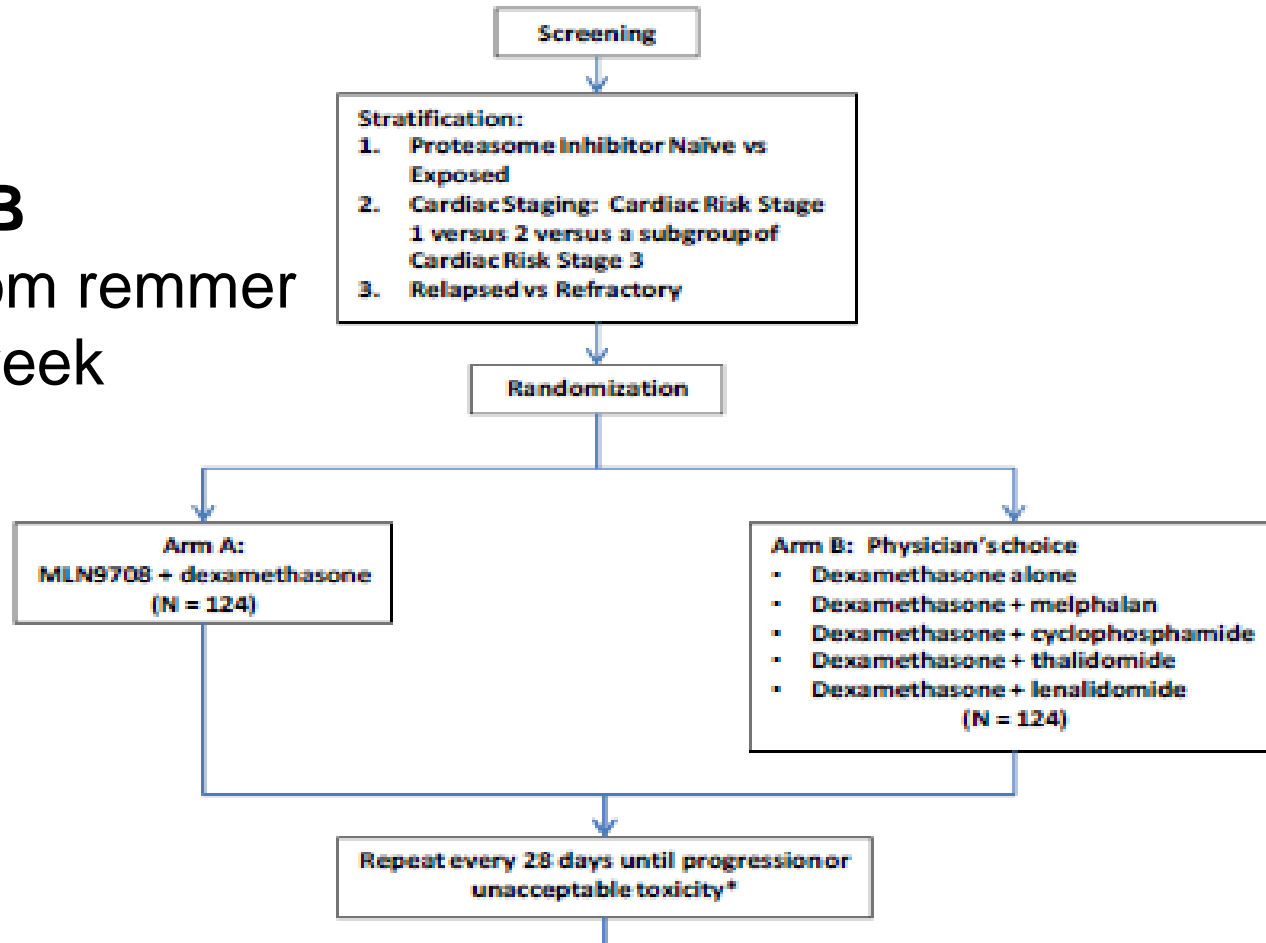


Behandelings studie; eerste lijn



Behandeling studie: recidief

IXAZOMIB
Proteasoom remmer
Tablet 1/week



**Dank voor uw
aandacht!**

