

# Ontwikkelingen op het gebied van AL amyloïdose

Monique Minnema, internist-hematoloog

UMC Utrecht

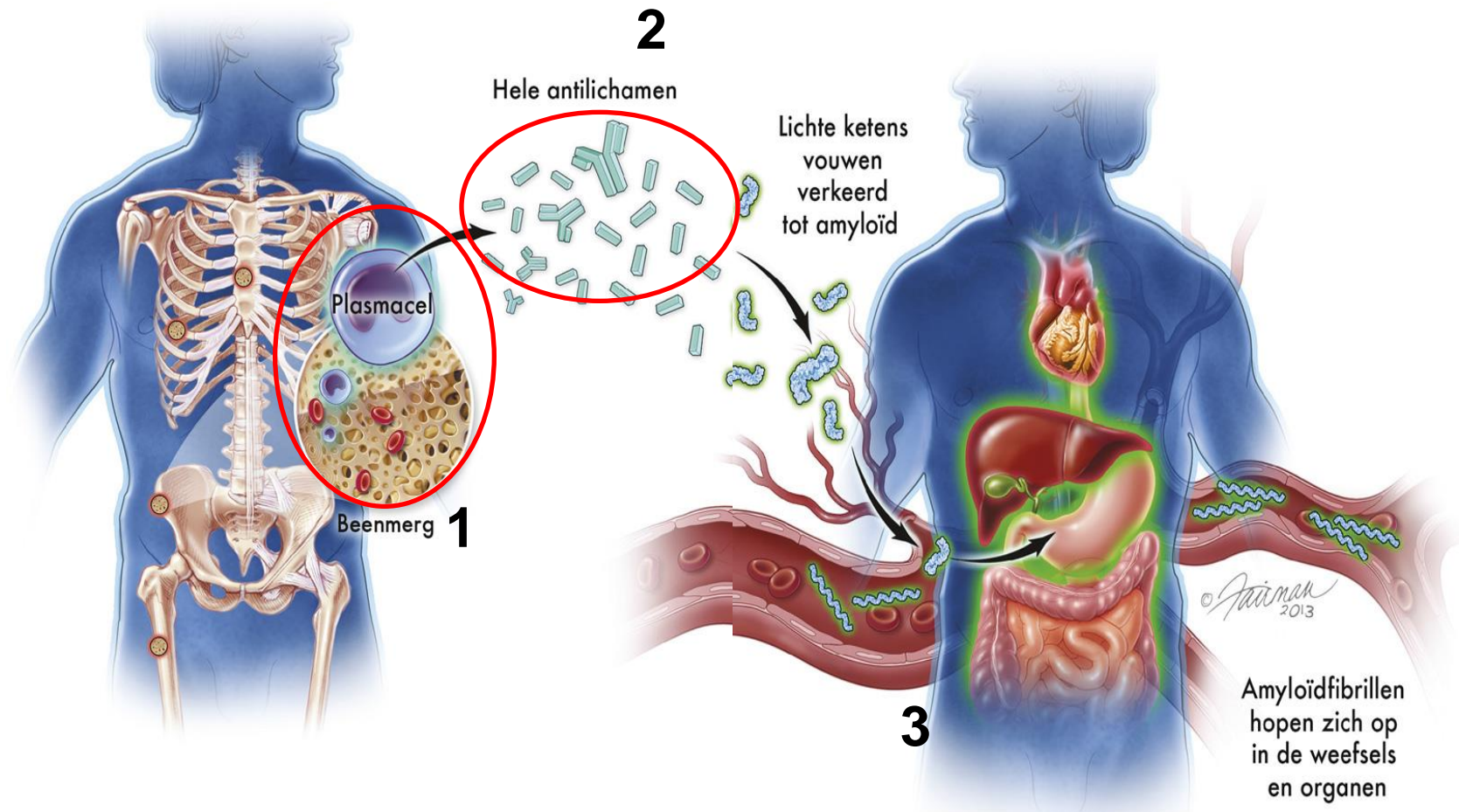
Patiëntendag 1 feb 2020



Amyloïdose  
NEDERLAND

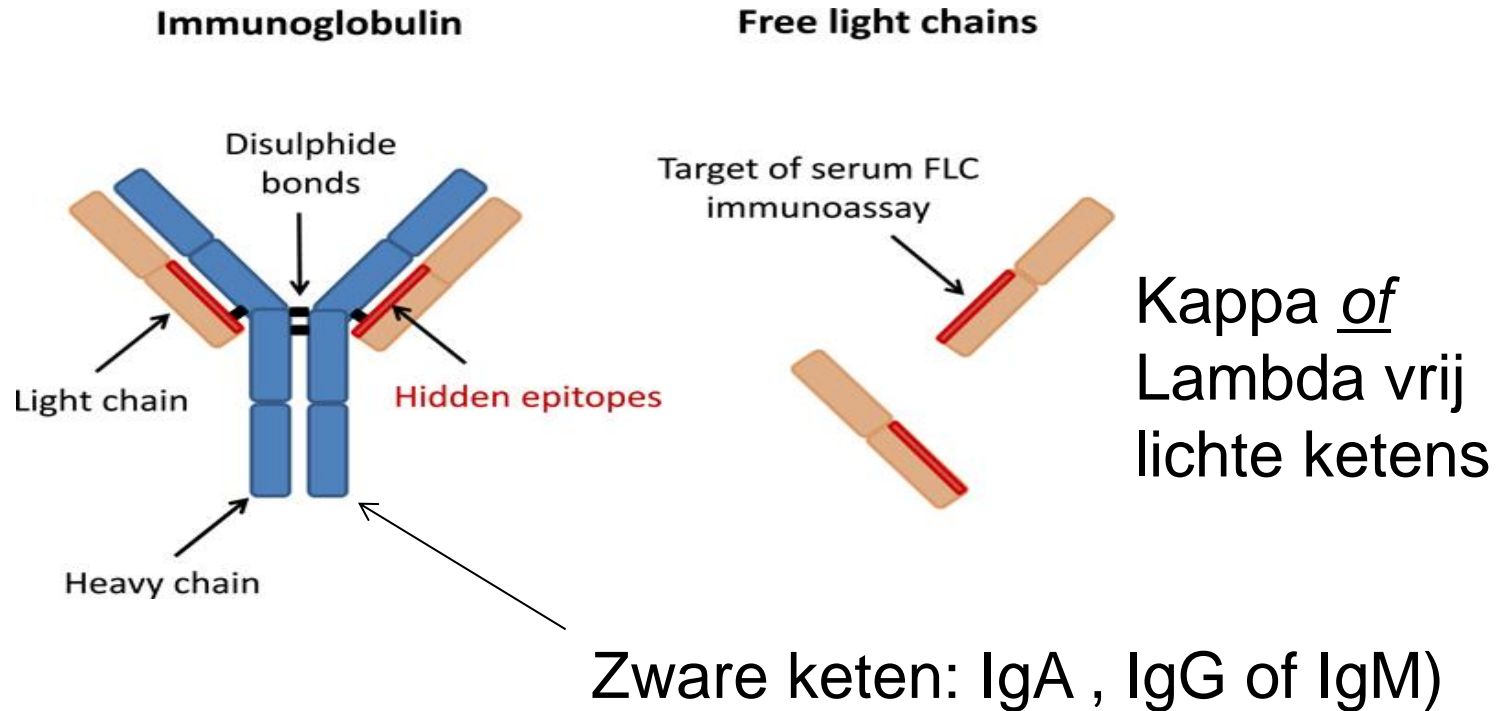
# Inhoud

- Algemene inleiding AL amyloïdose
- Behandeling en symptoombestrijding
- Bijzondere vormen
  - Lokale AL amyloïdose
- Nieuwe ontwikkelingen
  - Diagnostiek met immuun electronen microscoop
  - Multidisciplinair Artsen Symposium
  - Nederlandse Kanker Registratie
  - Andromeda studie “de novo” patiënten
  - Ixazomib studie recidief patiënten
  - Daratumumab en EMN studie



- 1. Beenmerg ; beenmergpunctie voor plasmacellen ; %**
- 2. Bloed; meting M proteïne / lichte ketens: gram/L of mg/L**
- 3. Orgaan; biopt voor amyloïd; wel / niet aanwezig, typering indien mogelijk**

# M proteïne en vrije lichte ketens kappa of lambda



# Plasmacel ziektes: Multipel Myeloom, MGUS en AL amyloïdose

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

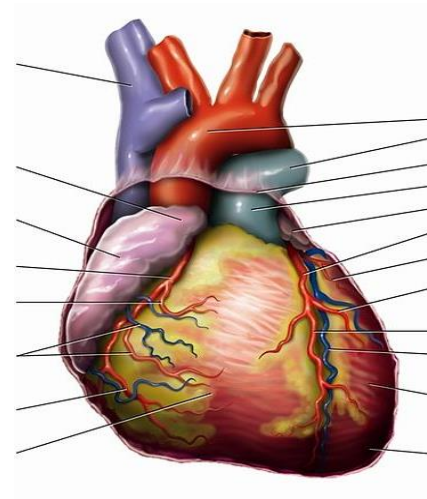
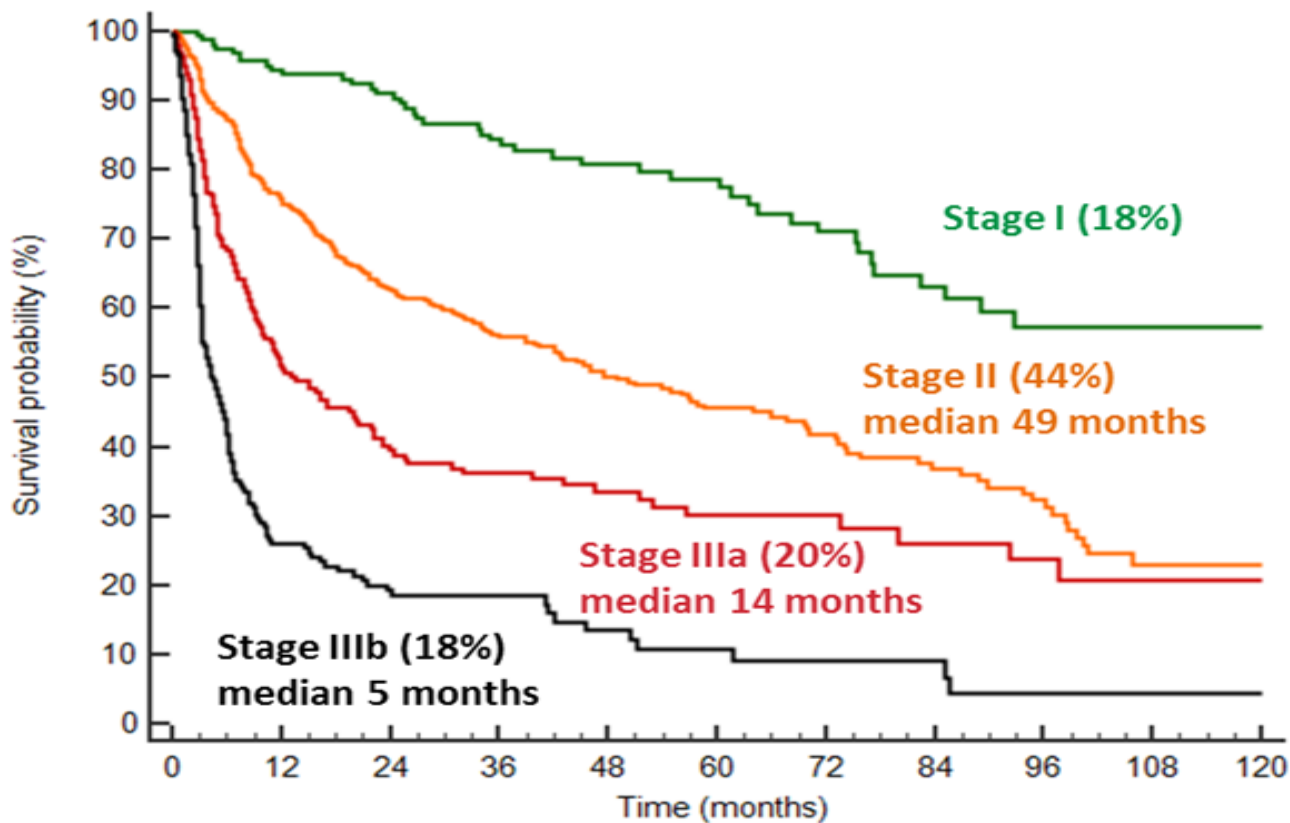
# AL amyloidose is meestal systemisch

**Systemisch: amyloid neerslagen in 2 of meer organen aanwezig**

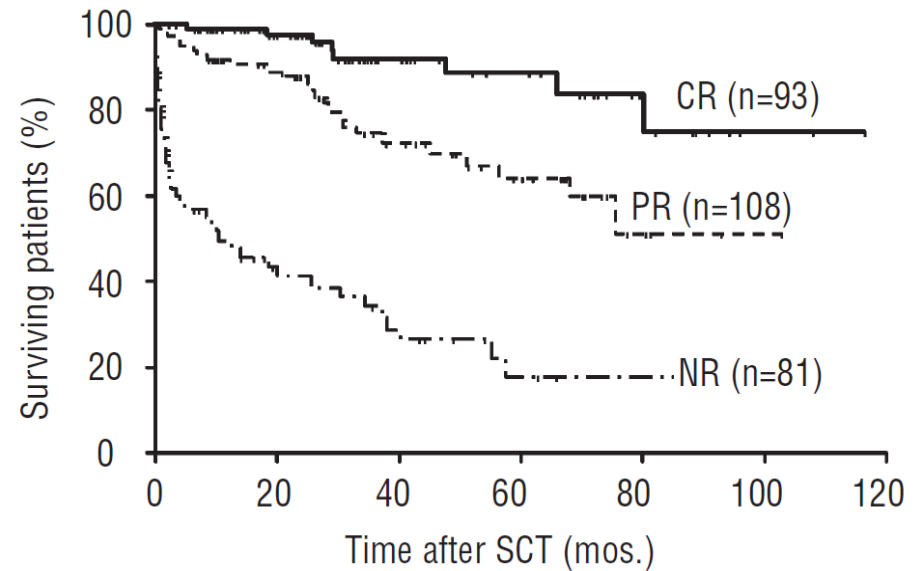
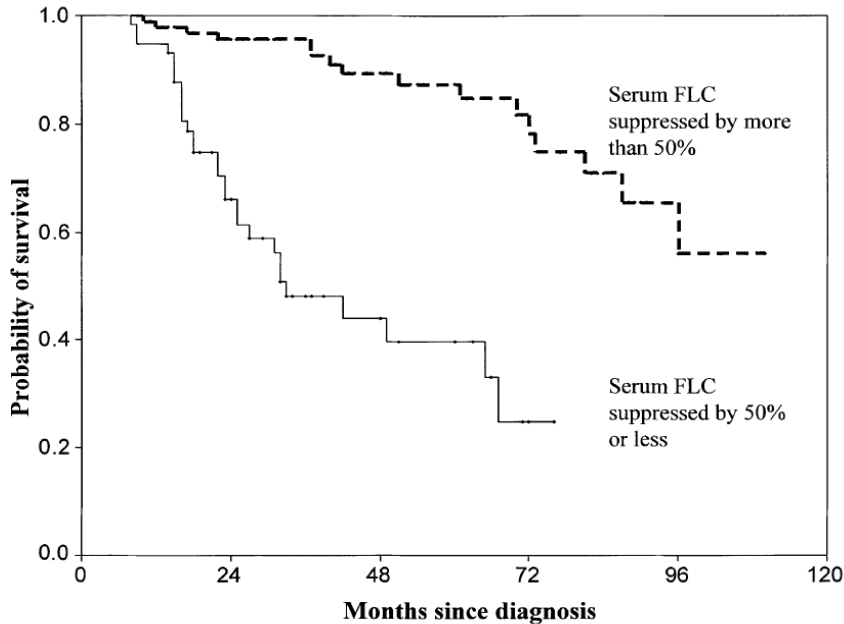
- Hart hartspier dikker, elektrische geleiding slechter
- Nier verlies van normale eiwitten in de urine, nieren werken slechter
- Zenuwstelsel tintelingen voeten/handen, lage bloeddruk
- Lever vergroot, werkt slechter
- Darmen diarree, niet goed zakken van eten, afvallen
- Long lokaal of diffuus verspreid,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



# Maar ook hematologische respons is belangrijk!



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 door chemotherapie die de plasmacellen doden

-> **Behalen goede hematologisch respons**

Indien dit niet lukt met huidige therapie moet behandeling aangepast worden

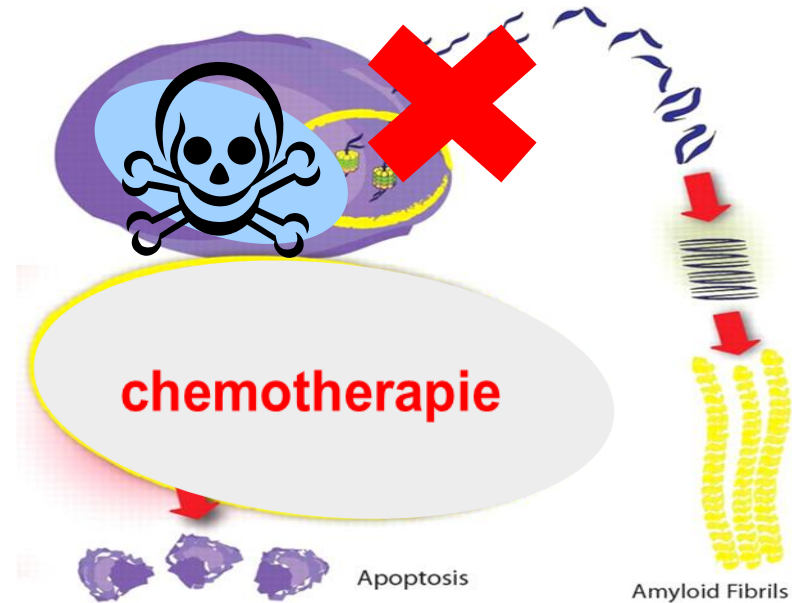
-> **langer leven met de ziekte**

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

-> **verbetering kwaliteit van leven!**

Lukt niet altijd, orgaan respons is wisselend en bij zenuwstelsel slecht

# Behandeling



Verbetering van de organen kan pas later (maanden-jaren) optreden  
≈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

<b>criterium</b>	
leeftijd	$\leq 70$ jaar
ECOG-PS*	0, 1 of 2
NYHA**	1 of 2
NT pro BNP BNP	$< 5000$ pg/ml of ng/L = $< 590$ pmol/L $< 500$ pg/ml = $< 145$ pmol/l
Troponine T of Troponine I	$\leq 0.06$ ug/L of $\leq 0.1$ ng/mL
Ejectie fractie cor	$\geq 45\%$
bloeddruk	Systole $\geq 90$ mm Hg
eGFR***	$\geq 30$ ml/min/ $1.73m^2$ or on dialysis
Bilirubine	$\leq 2 \times$ ULN****
Symptomatic effusions	Niet aanwezig

# 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

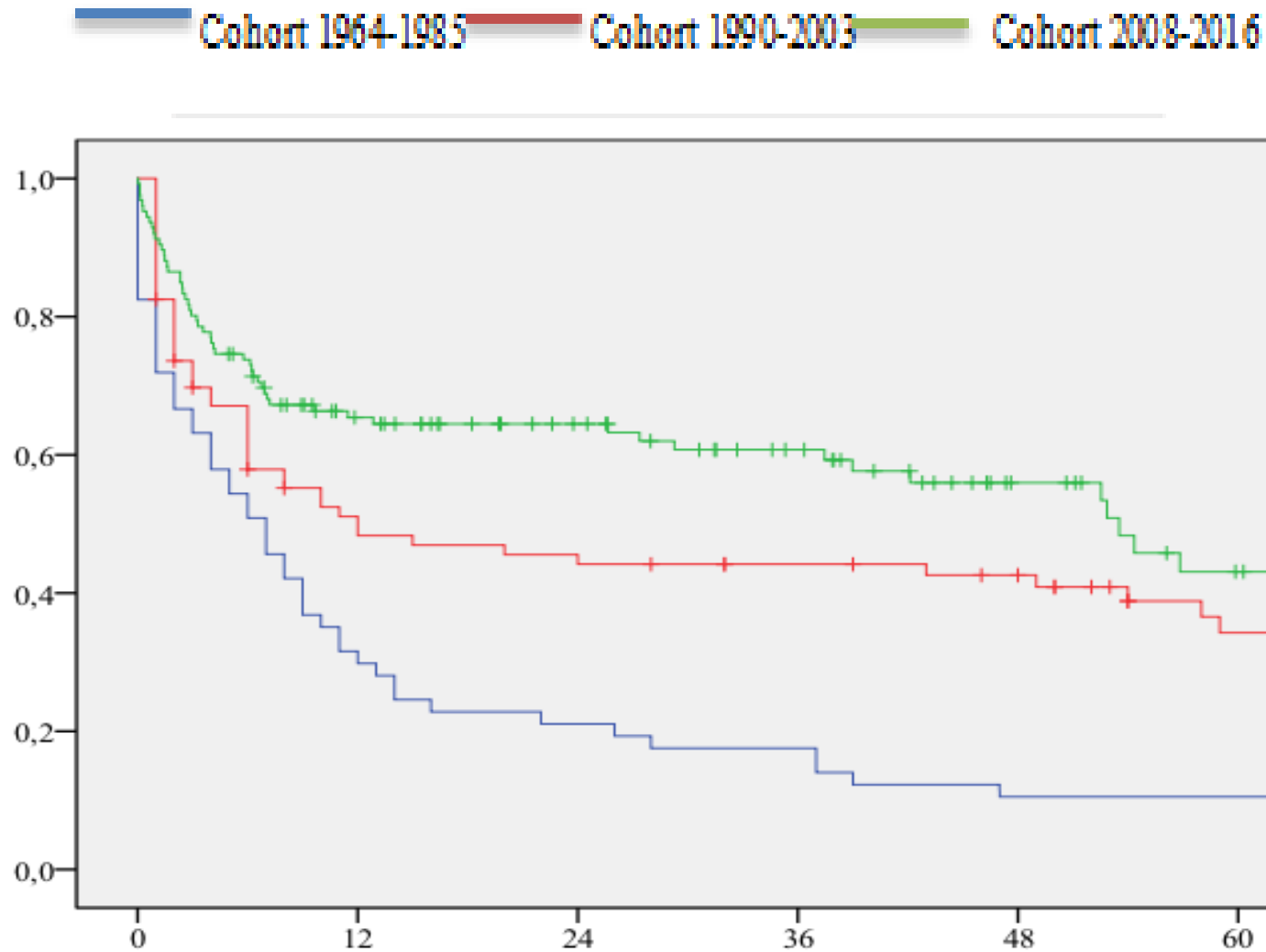
- **Chemotherapie**

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

- **Recidief**

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

# Verbetering overleving in Nederland



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

# Vervolg na stoppen behandeling

- Bloed: testen vrije lichte ketens
- Bij 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





# Ondersteuning

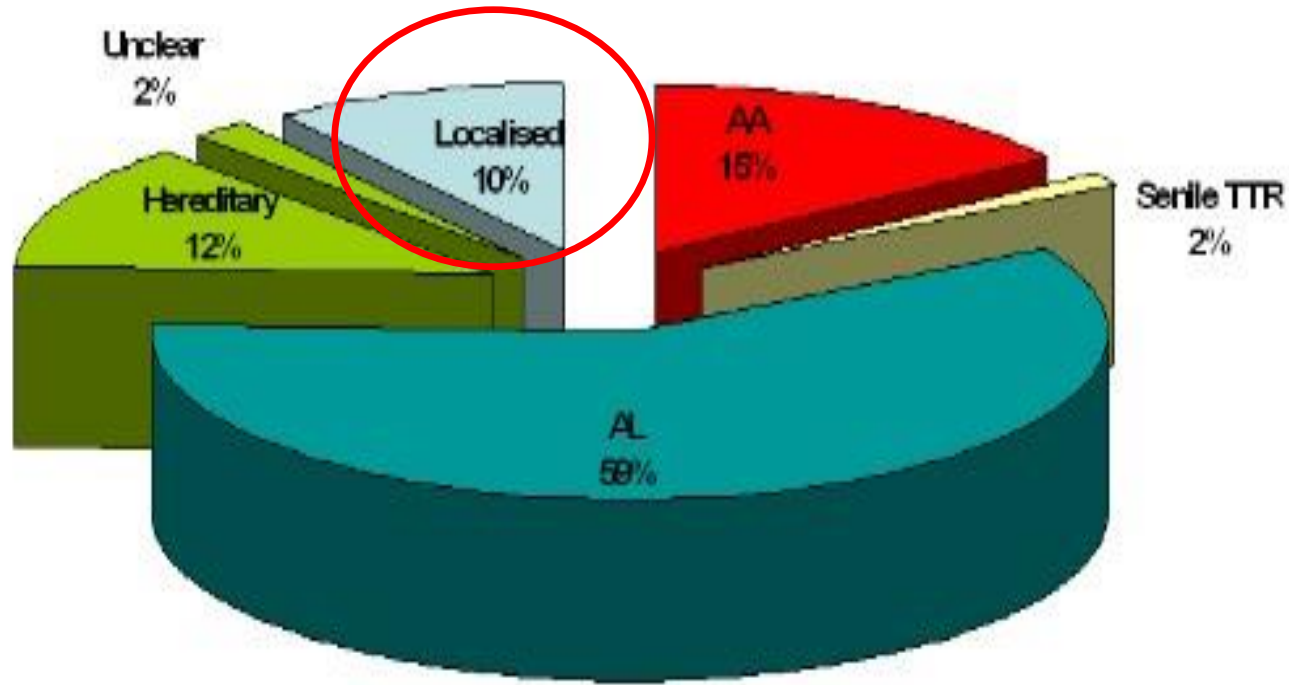
- Blijf bewegen
- Zoek balans in activiteiten en rust
- Zoutarm eten
- Soms vochtbeperking
- Dieet tijdens chemo met voldoende eiwitten
- Hygiëne
- Antibiotica ter voorkomen van infecties

# Ondersteuning

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



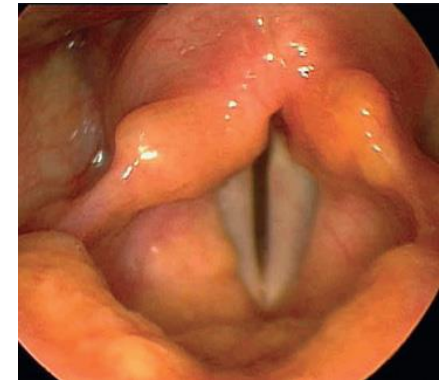
# Bijzondere vormen



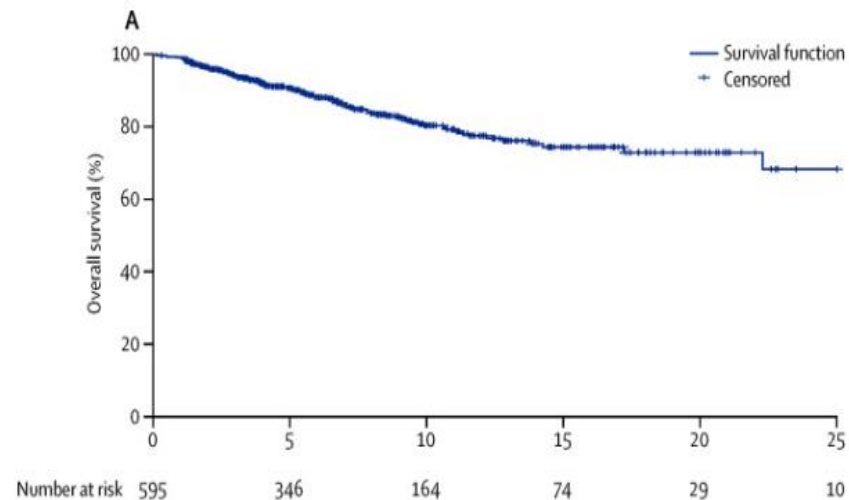
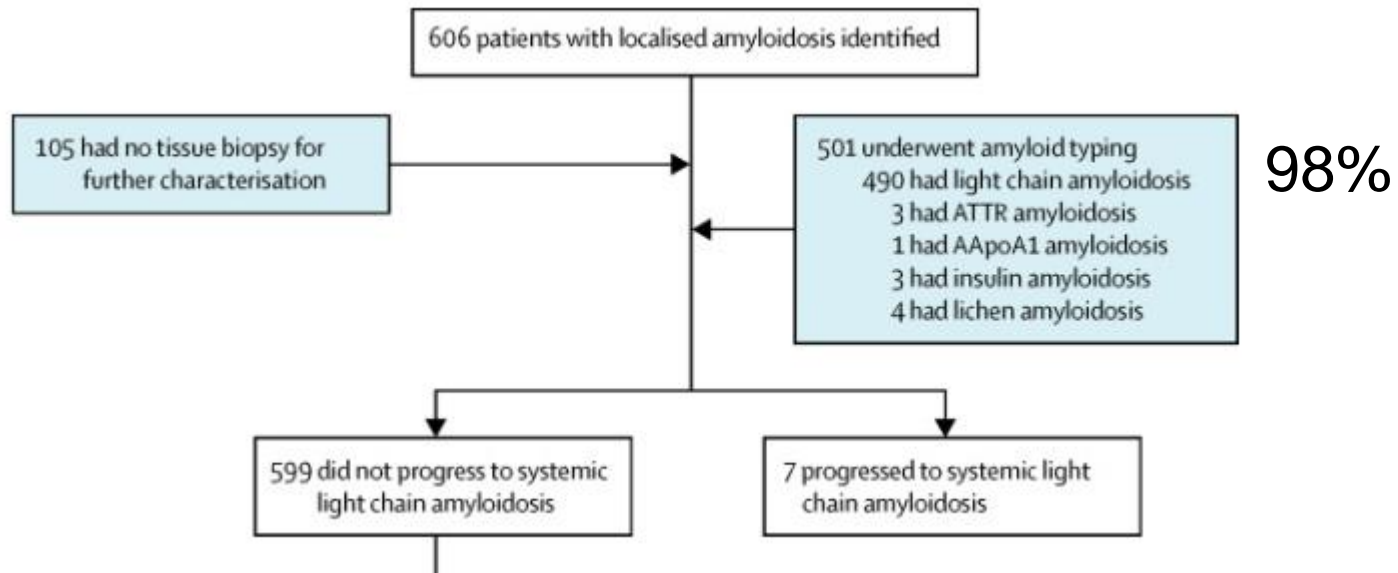
>3000 patients seen at NAC since 1990

# Lokale AL amyloidose

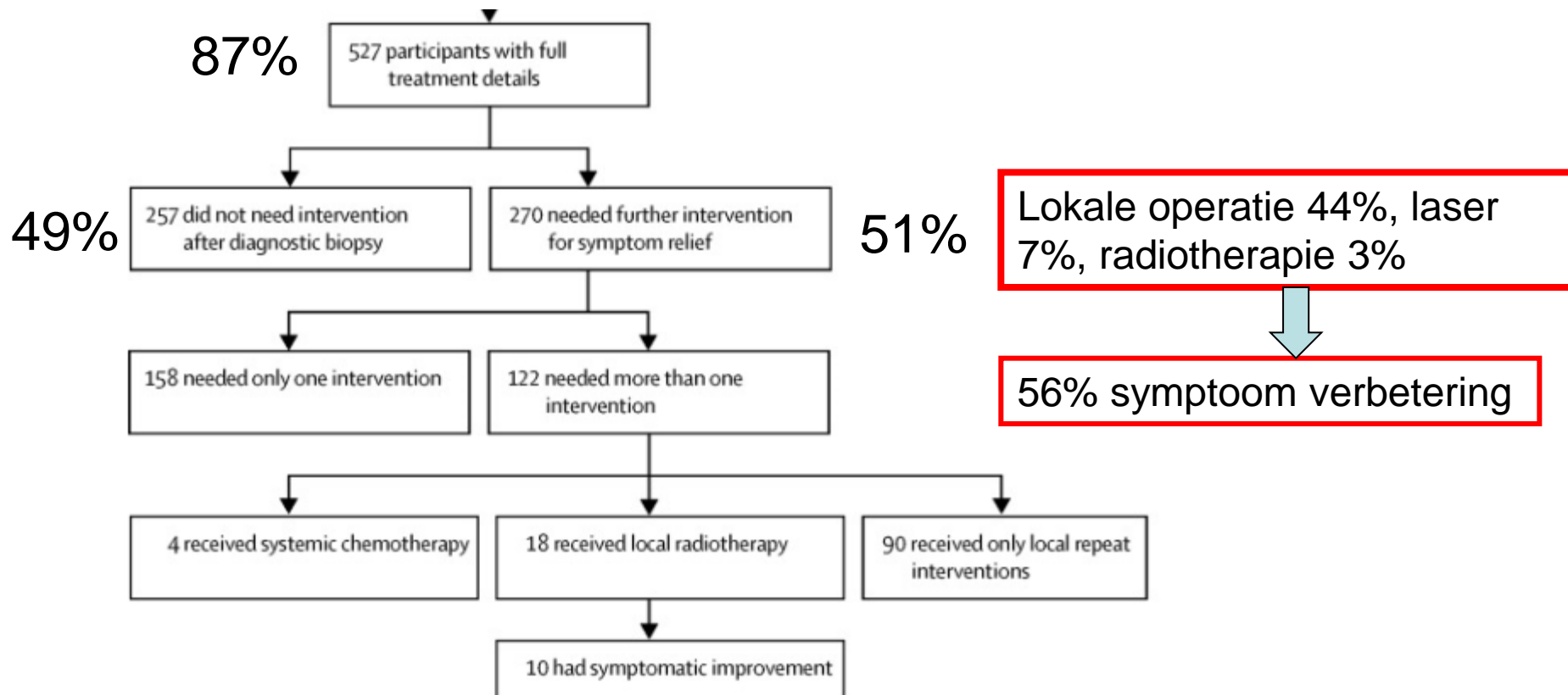
- Oorzaak is hetzelfde;  
*afwijkende plasmacellen die een afwijkende afweerstof aanmaken dat neerslaat als amyloid*
- Echter in een orgaan ontstaan en niet in het beenmerg
- 20% M proteïne/vrije lichte ketens
- Relatie met auto-immuunziekte, lokale infectie of irritatie? Bijv bij insuline injecties
- Organen: HUID, OOGLEDEDEN, KEEL, URINEWEGEN, DARM, LONG



# Prognose van lokale amyloidose is goed

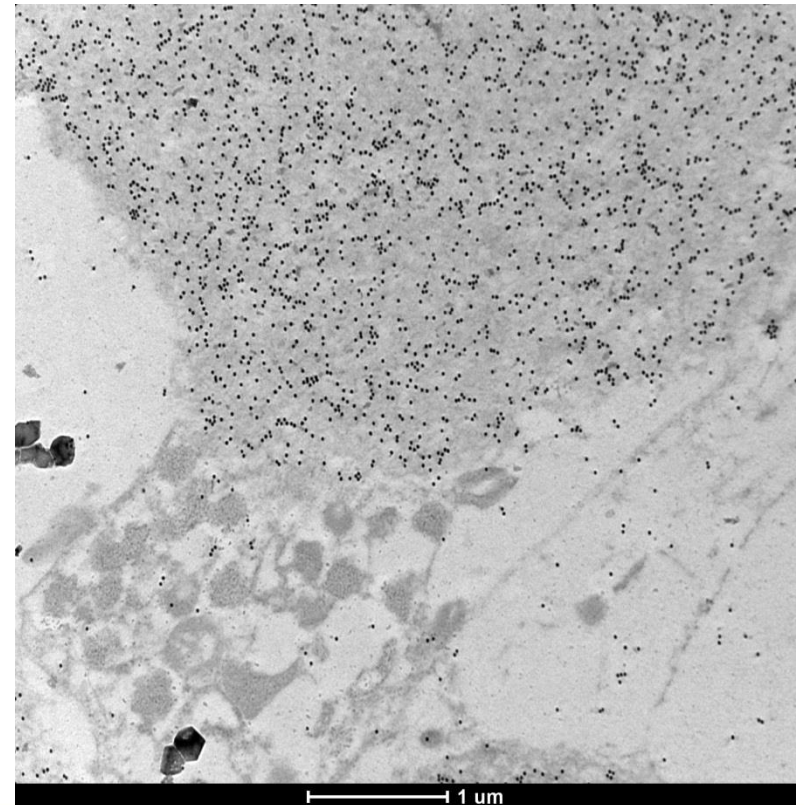
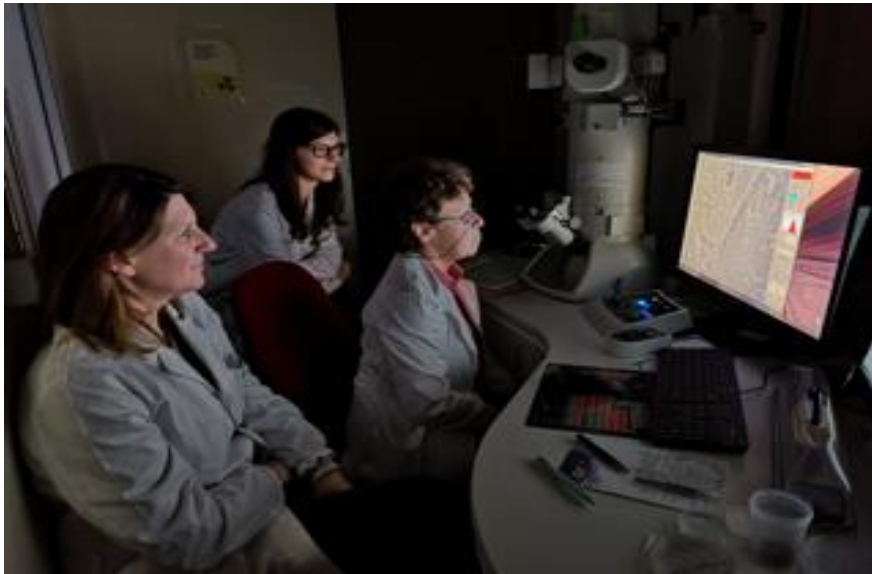


# Behandeling lokale AL amyloidose



# Nieuwe ontwikkelingen: DIAGNOSTIEK

Immuno-electronen  
microscop: **TYPING AL**  
**vs ATTR** (*alleen UMC Utrecht*)



# 1<sup>ste</sup> Systemische Amyloïdose symposium voor artsen, Nov 2019





# Nederlandse kanker registratie

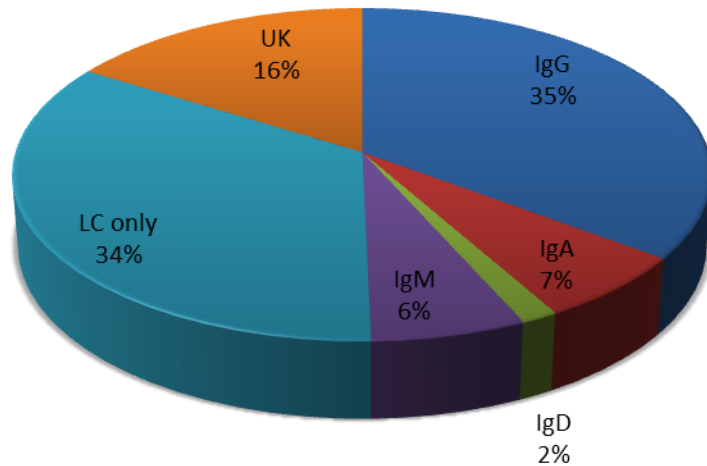
- Wereldwijd 1<sup>ste</sup> landelijke dekkend prospectief cohort onderzoek
- Nederlandse Kanker registratie, Dr. Mirian Brink
  - Prevalentie
  - Ziekte karakteristieken
  - Behandeling 1<sup>ste</sup> lijn met uitkomsten

## Tussenstand:

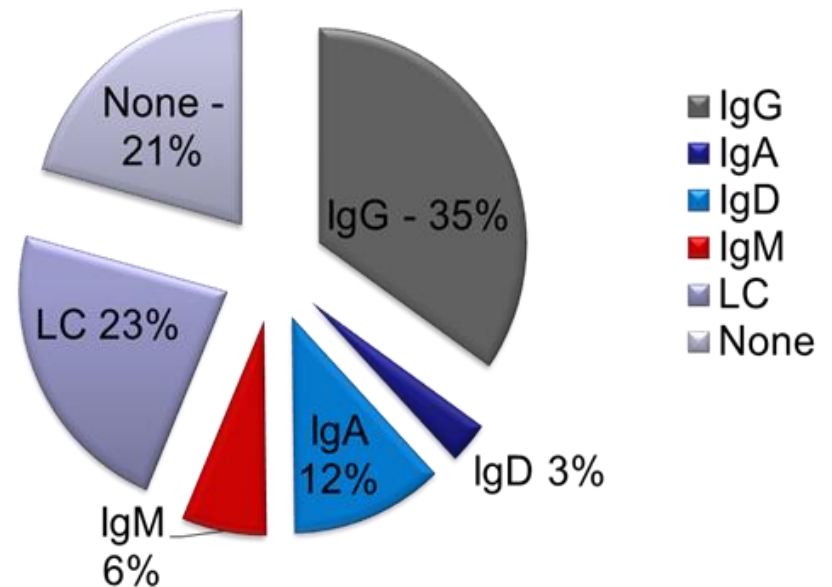
- 2017 = 96, 2018 = 102, samen **198**
- Patiëntkenmerken
  - man/vrouw: 119 / 79 (60,1% / 39,9%)
  - gemiddelde leeftijd: 67 jaar (44-87), iets jonger dan MM-patiënten

# Nederlandse kanker registratie

NKR+



M-protein type in AL amyloidosis



# Anti Amyloid therapie

## **NEOD001** studies:

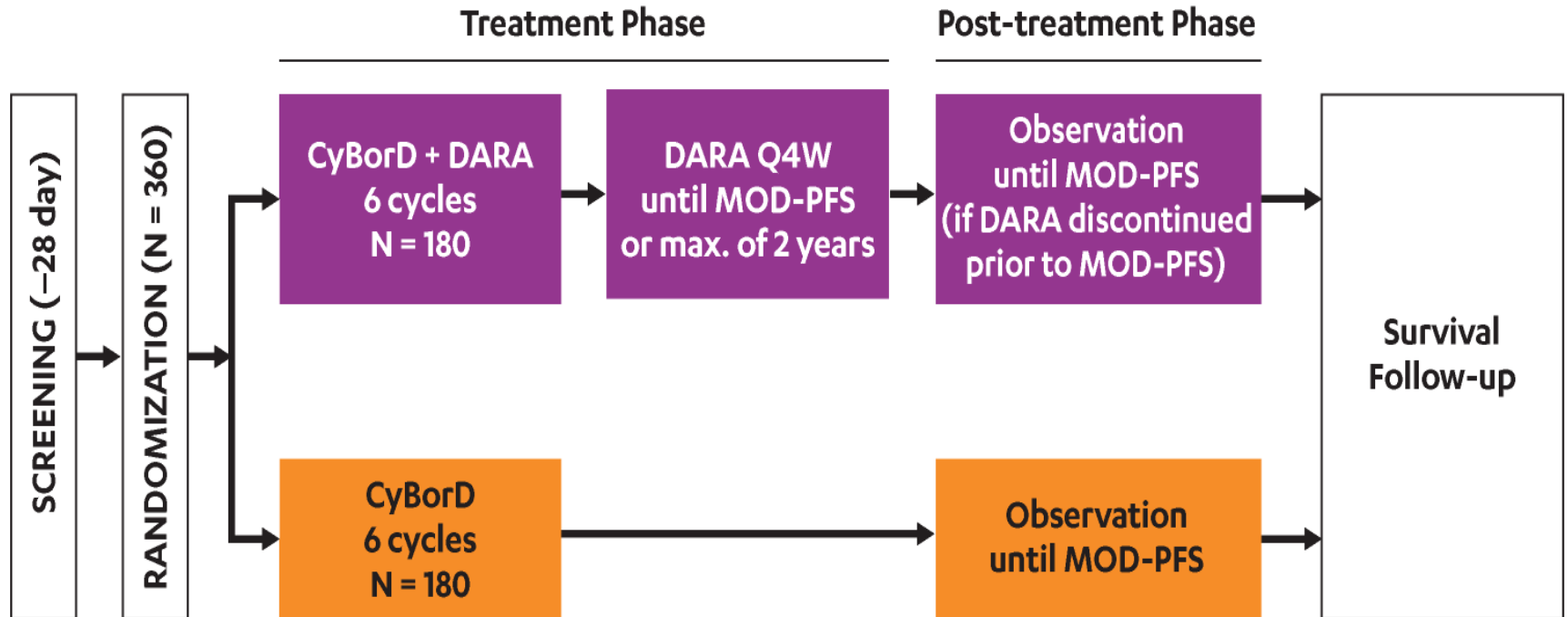
- Leek veelbelovend maar in vergelijkende studies met placebo bleek NIET beter
- Miridesap + **Dezamizumab**: te veel bijwerkingen en gestopt met studie

## **Doxycycline** (antibioticum)

- Zou vorming van amyloid kunnen tegengaan
- Gerandomiseerde fase III studie is gestart
- Mn voordeel bij betrokkenheid hart

# Behandelings studie eerste lijn Andromeda

wachten op resultaten

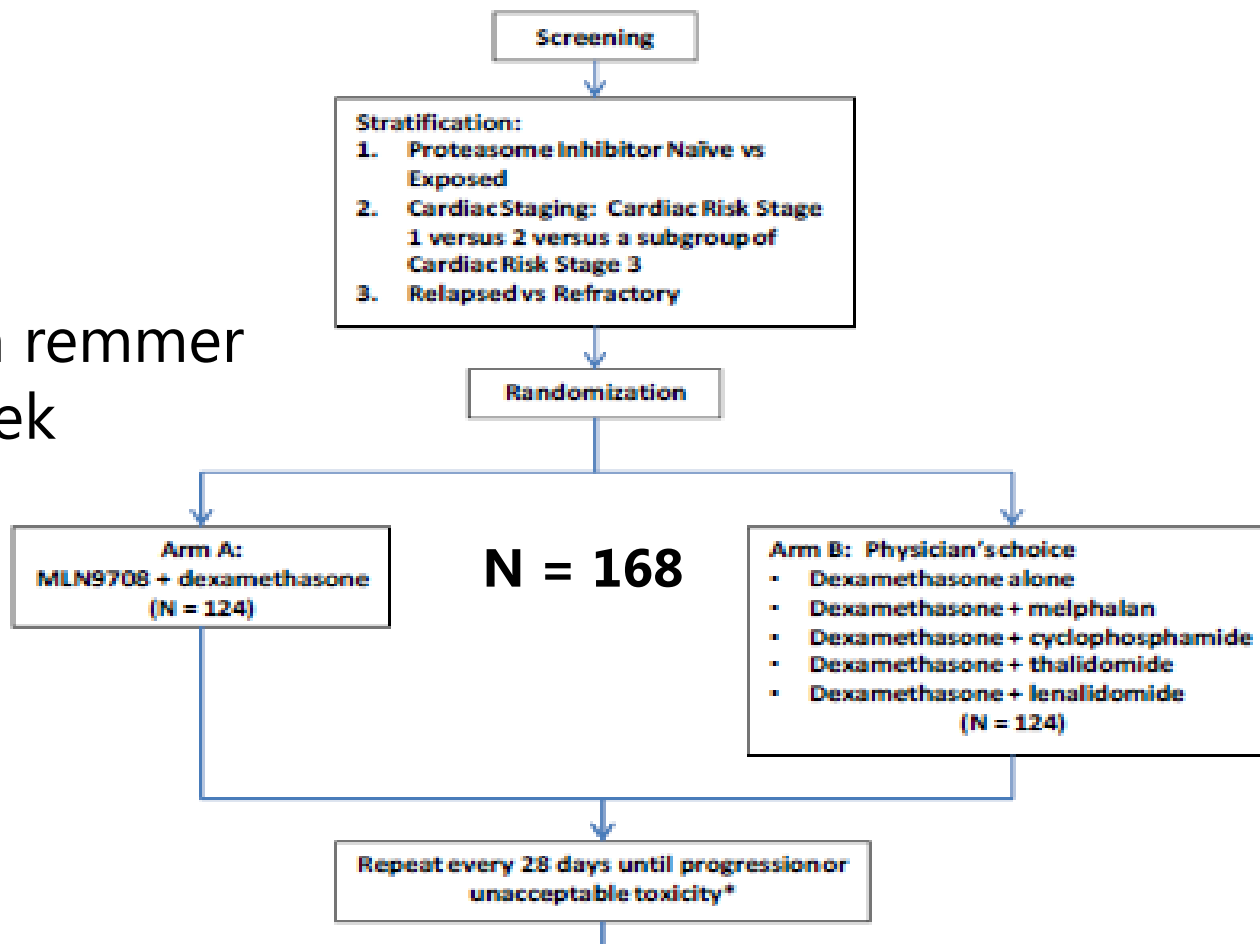


Test medicijn **DARATUMUMAB** = anti CD38 monoklonale antistof  
therapie = immunotherapie

# Behandeling studie: recidief ziekte

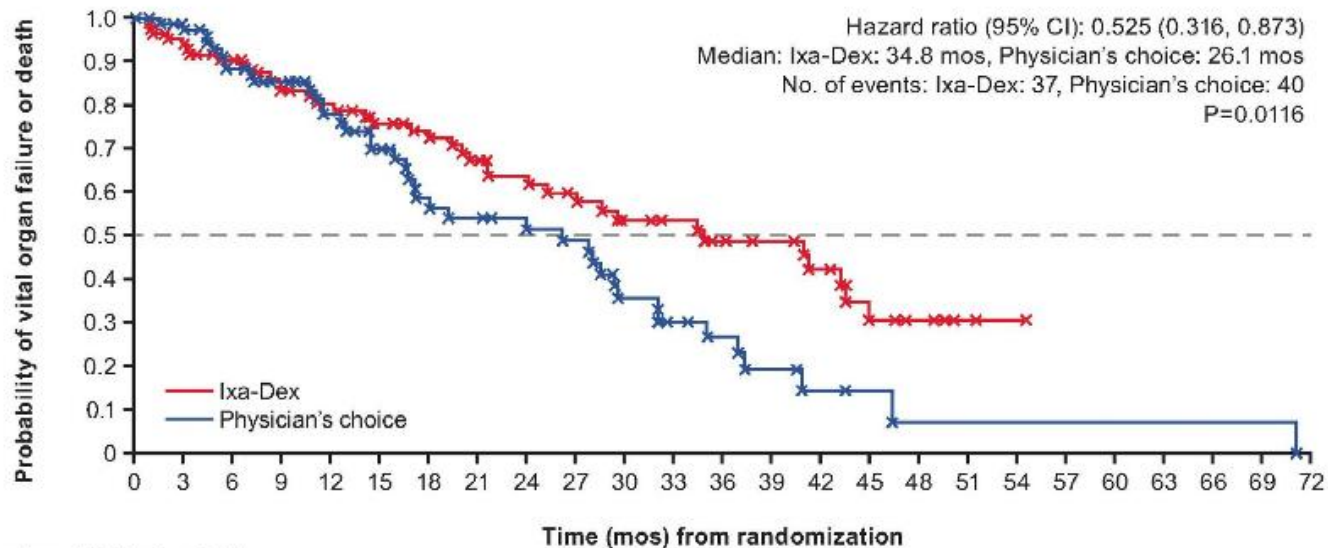
## IXAZOMIB

Proteasoom remmer  
Tablet 1/week



# IXAZOMIB-DEXA studie

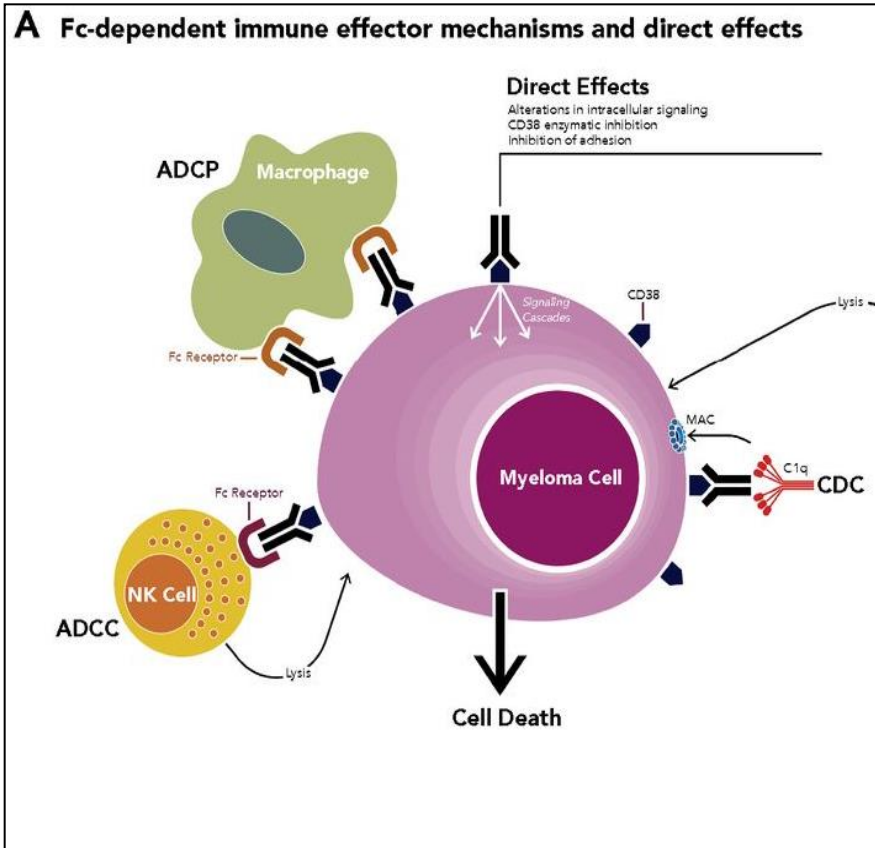
- Hematologische respons: 53% vs 51% , CR 26% vs 18%
- Orgaan functie achteruitgang of overlijden; **beter**



Number of Patients at Risk

Ixa-Dex	85	78	68	58	55	49	42	39	34	29	25	22	18	16	13	7	5	2	1	0	0	0	0	0	0
Physician's choice	83	69	60	51	41	33	25	24	20	19	13	10	7	5	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	0

# DARATUMUMAB (darzalex)



- Anti CD 38 antistof
- CD38 hoog aanwezig op plasmacellen, niet op andere lichaamscellen
- Door binding activatie eigen afweersysteem
- Infuus met volume 1L -> 0.5 L
- Infuusreactie mgl
- 8 keer elke week, 8 elke 2 wk en daarna elke 4 wk, totaal 2 jaar

JANUARY 24, 2020

# Safety, Tolerability, and Response Rates of Daratumumab in Relapsed AL Amyloidosis: Results of a Phase II Study

 Clinical Trials & Observations

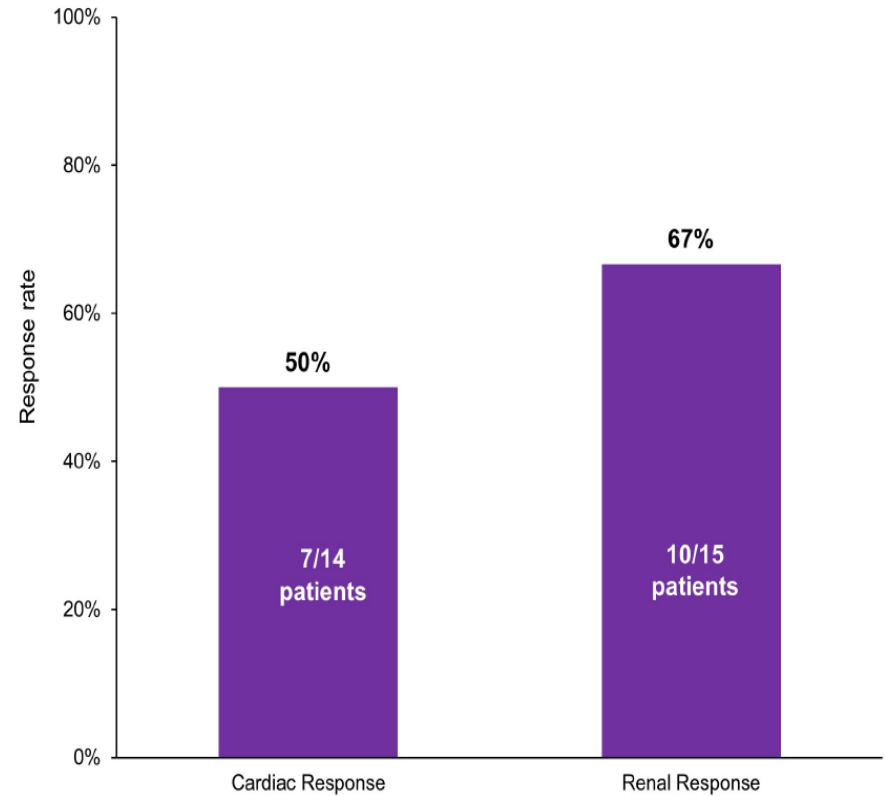
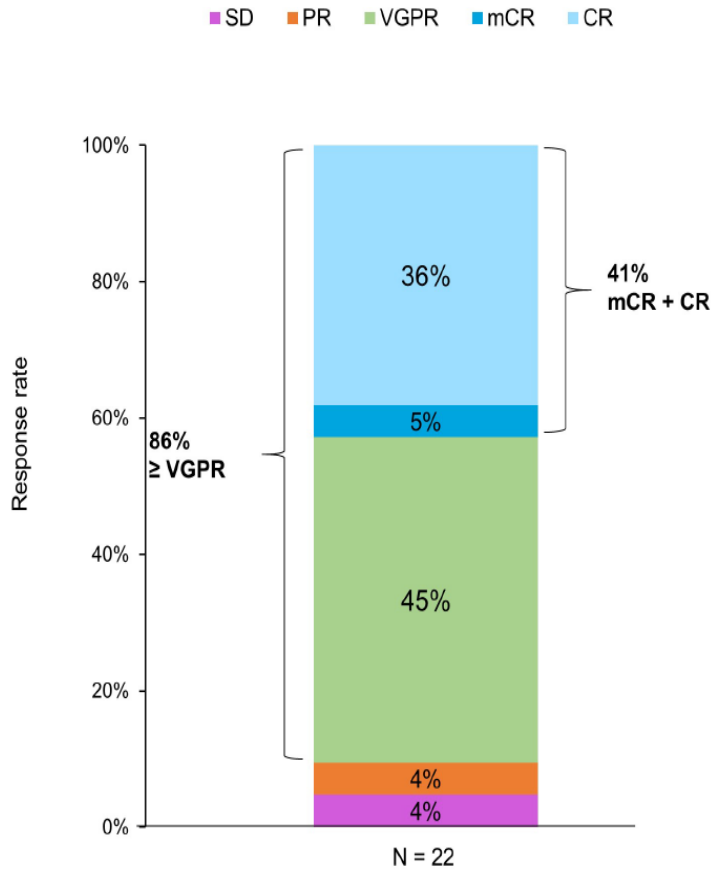
Vaishali Sanchorawala , Shayna Sarosiek, Amanda Schulman, Meredith Mistark, Mary Ellen Migre, Ramon Cruz, J. Mark Sloan, Dina Brauneis, Anthony C Shelton

## bijwerkingen

n=22	graad 3 & 4
moeheid	9%
longinfecties	18%
bloeding maag-darm	5%
hart ritmestoornis	18%
hartfalen	14%
diarree	9%



# Hematologische en orgaan respons



# INTRODUCTION

**Study Title:**

Phase II study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis

**Sponsor:**

European Myeloma Network (EMN)

*Financial support and provision of IMPs by Janssen*

**CRO:**

Health Data Specialists (HeaDS)

**Sites:**



E. Kastritis  
GHA Alexandra



M. Minnema  
University of Utrecht



G. Palladini  
University of Pavia



# Take home messages

- Mechanisme van de ziekte is duidelijk en daarmee ook doel: bijna complete hematologische respons
- Vooruitzichten steeds beter door betere en nieuwe medicijnen vanuit Myeloom onderzoek
- Probleem : **late diagnose moet beter!**
- Organisatie van zorg en onderwijs artsen landelijke gestart met Landelijk Symposium Amyloidose
- Onderzoek in Nederland steeds meer!

**Dank voor uw  
aandacht!**

