

UMC Utrecht

Behandeling AL amyloïdose

Grote stappen behaald

Monique Minnema, hematoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht

1

Disclosure

(potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
- Sponsoring of onderzoeksgeld - Honorarium of andere (financiële) vergoeding	- Celgene - Amgen, Servier, Celgene, Jansen Cilag, Takeda, Gilead - Allen UMC Utrecht

UMC Utrecht

2

stellingen

- AL amyloïdose heeft in de meeste patiënten betrokkenheid van 1 of 2 orgaan systemen
- Bij de behandeling van AL amyloïdose worden dezelfde medicijnen ingezet als bij de behandeling van het Multipel Myeloom

Disclaimer: Er zijn geen medicijnen specifiek voor AL amyloïdose geregistreerd

UMC Utrecht

3

AL amyloïdose

- Is de **meest voorkomende** vorm van amyloïdose, maar ATTR neemt toe
- Verworven**
- Progressief** (sneller dan ar)
- Systemisch**, meeste patiën betrokken

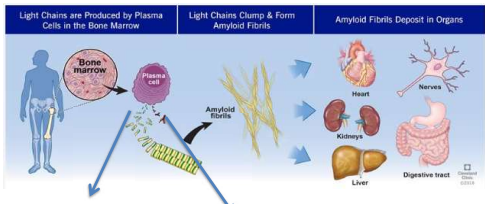
Hart, Nier, Zenuwstelsel
Lever, Maag-darm, Long, Soft Tissue



UMC Utrecht

4

AL amyloïdose: hematoloog is hoofdbehandelaar



Monoklonale **plasmacellen** beenmerg (±8%)

Monoklonaal eiwit in bloed, 80% **vrije lichte keten lambda** = precursor eiwit

UMC Utrecht

5

Casus, man 71 jaar

Voorgeschiedenis:

- 2012: analyse thoracale pijnklachten, CAG niet afwijkend
- 2016: analyse reumatologie i.v.m. artralgie meerdere gewrichten
- 2016: analyse nefrologie i.v.m. nierfunctie# (kreat 190) en proteinurie → expectatief
- 2017: analyse kaakchirurgie i.v.m. moeite met kauwen en op tong bijten
- 2017: verminderde inspanningstolerantie en thoracale pijnklachten, LVEF 46%
- 2017: analyse MDL i.v.m. gewichtsverlies
- 2017: analyse geriatrie, geen afwijkingen
- 2017: analyse neurologie i.v.m. neuropathie klachten voeten
- 2018-01: atriumfibrilleren met decompensatio cordis
- 2018-02: pneumonie en Influenza B
- 2018-03: 3rd opinion cardiologie AMC: bij echo cor verdenking cardiale amyloïdose
- 2018-03: carpaal tunnel syndroom li hand wv injecties via HA

UMC Utrecht

6

Symptomen suspect voor amyloïdose:

- | | | | |
|----------------------------------|---|--------------------------------|---|
| • Proteinurie (schuimende urine) | ✓ | • Carpaal tunnel syndroom | ✓ |
| • Neuropathie (tintelingen) | ✓ | • Ernstige vermoeidheid | ✓ |
| • Macroglossie | ✓ | • Duizeligheid | ✓ |
| • Myopathie + artralgie | ✓ | • Hepatomegalie | ✓ |
| • Diarree | ✓ | • Afvallen | ✓ |
| • Hartfalen | ✓ | • Slikklachten, eten zakt niet | ✓ |
| • Purpura | ✓ | | |

Bezochte specialismen voordat diagnose werd gesteld:

- | | |
|--------------------------|-----------------|
| - Cardiologie (2 centra) | - MDL arts |
| - Nefrologie | - Reumatologie |
| - Geriatrie | - Kaakchirurgie |
| - Neurologie | |



7

Herkennen van een systeemziekte is niet makkelijk voor een orgaanspecialist

Tijd tussen eerste symptomen en diagnose is lang

- Nederland : mediaan 15 mnd (periode 2008-2016)
- Mayo kliniek: mediaan 10 mnd

Rutten et al, Amyloid 2018 Dec;25(4):227-233
Muchtar E, Blood. 2017;129(15):2111-2119



8

Onze patient; lab

Bloedchemie		Haematologie		Immuun serologie	
☐ Natrium	140	☐ Hemoglobine	7.0 L	☐ Immunglobuline	
☐ Kalium	4.2	☐ Hematocriet	0.34 L	☐ M-proteïne screening	pos
☐ Calcium	2.47	☐ Erytrocyten	3.94 L	☐ M-proteïne kwal (IF)	pos
☐ Ureum	14.5 H	☐ MCV	88	☐ M-proteïne kwantitatief	opm
☐ Creatinine	182 H	☐ MCH	1.77	☐ Vrije kappa	21.16 H
☐ eGFR (CKD-EPI)	32 L	☐ MCHC	20.2	☐ Vrije lambda	1232.81 H
☐ Bilirubine Totaal	8	☐ Trombocyten	204	☐ Vrije kappa/lambda ratio	0.02 L
☐ Alkalische fosfatase	62	☐ Leukocyten	6.7		
☐ gamma-GT	23	☐ Eosinofiele granulocyten	0.27		
☐ ALAT	22	☐ Basofiele granulocyten	0.01		
☐ LD	244	☐ Neutrofiële granulocyten	4.65		
☐ Albumine	33.8 L	☐ Lymfocyten	1.25		
☐ Totaal Eiwit	60	☐ Monocyten	0.51		
☐ Troponine-I	1573 H				
☐ BNP	260 H				
☐ NT-proBNP	11052 H				

24 uren urine: 3,8 g eiwit/24 uur



9

Aanvullend onderzoek

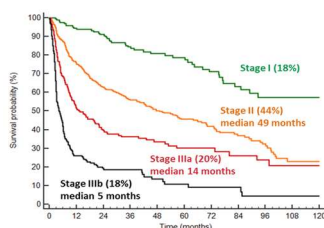
- Beenmerg:
 - Normocellulair merg (ca 30%)
 - 20-30% **lambda** monotypische plasmacellen
 - Zeer uitgebreide aanwezigheid amyloid, **lambda** pos
 - Cytogenetica; del13q, geen 14q32 IGH genherschikkingen.
- Buikvet biop:
 - Aanwezigheid amyloid, **lambda** pos
- CT total body: geen lytische laesies
- Echo abdomen: geen hepato- of splenomegalie
- Conclusie; AL amyloïdose met betrokkenheid hart, nieren, maag-darmstelsel, zenuwstelsel, 'soft tissue', (niet lever, long). Cardiaal stadium IIIb

Indien patholoog niets kan vinden: laat doorsturen!
TYPEER het amyloid



10

Prognose AL amyloïdose: HART



- MAYO classificatie + IIIb
- NT-proBNP > 332 ng/L
 - Troponin I > 0.1 ng/mL
 - Stage IIIb: NT-proBNP > 8500 ng/L

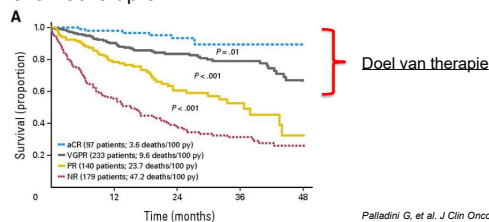


Wechalekar et al, Blood 2013;121(17):3420-7

11

Prognose: Plasmacellen

Hoogte FLC bij start en hematologische respons op chemotherapie



Palladini G, et al. J Clin Oncol. 2012;30(36):4541-4549.



12

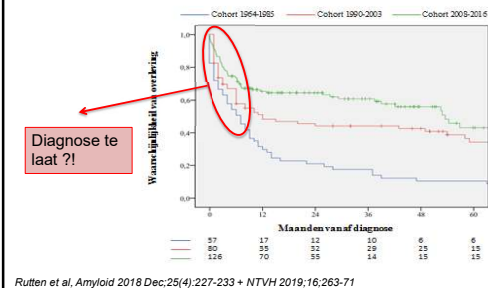
Casus, man 71 jaar

- Mayo st IIIb, mediane overleving 5 mnd
- Zeer hoge tumorload
- Maar goede respons op chemotherapie : VGPR
- Multidisciplinaire zorg (+ cardioloog)
- Overleving vanaf diagnose nu 19 mnd
- Heeft weer reizen gemaakt maar conditie blijft slecht
- Nu recidief en behandeling wordt weer overwogen



13

Nederlandse analyse



14

Wat kunt u doen?

- Diagnose moet zo vroeg mogelijk gesteld worden!
- Anamnese uitbreiden voorbij je specifieke expertise bij onbegrepen klachten
- Hematoloog;
 - MGUS patiënt met abnormale FLC ratio, meet altijd:
 - urine portie eiwit
 - NT pro BNP
 - ECG



15

Grote stappen:

- Betere selectie voor intensieve therapie / **autologe stamceltransplantatie** dankzij cardiale biomarkers
- Goede selectie : slechts 20% van de patienten is geschikt!
- Mortaliteit SCT procedure is gedaald
 - NEJM, Attal et al 2007; **24%**
 - Haematologica, HOVON 104, Minnema et al ; **0%**



16

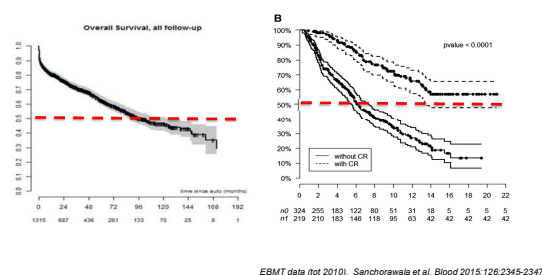
Criteria voor autologe SCT

criterium	
leeftijd	≤ 70 jaar
ECOG-PS*	0, 1 of 2
NYHA**	1 of 2
NT pro BNP	< 5000 pg/ml of ng/L = < 590 pmol/L
BNP	< 500 pg/ml = < 145 pmol/l
Troponine T of Troponine I	≤ 0.06 ug/L of ≤ 0.1 ng/mL
Ejectie fractie	≥ 45%
bloeddruk	Systole ≥ 90 mm Hg
eGFR	≥ 30 ml/min/ 1.73m2 or on dialysis
Bilirubine	≤ 2 x ULN
Symptomatic effusions	Niet aanwezig



17

Waarom deze intensieve therapie?



18

Bortezomib 1^{ste} keus voor chemotherapie

- Proteasoom remmer, subcutaan toegediend
- Hematologische respons 80%
- Goede respons/> 90% reductie -> 60%
 - Indien na 3 kuren geen partiële respons -> switch therapie!
- Doseer 1 keer per week
 - Meer neuropathie, orthostase, maag darm klachten dan bij Multiple Myeloom
- Combinatie met endoxan en dexamethason tabletten
 - CyBorD kuren, totaal 6



19

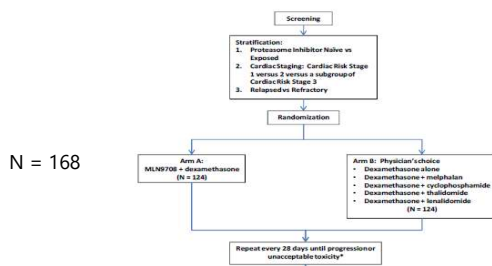
Meerdere lijnen van therapie mogelijk

- Melphalan + dexamethason ORR 75%, CR 30% (1^{ste} lijn)
- Lenalidomide + dexamethason ORR 67%, CR 30%
 - Dosering 15 mgr
- Pomalidomide + dexamethason ORR 65%, CR 25%
- Herhalen bortezomib
- Ixazomib + dexamethason ASH 2019
- Carfilzomib + dexamethason ? Cave cardiale en nierfunctie!
- Daratumumab + dexamethason ORR 70%, CR 40%



20

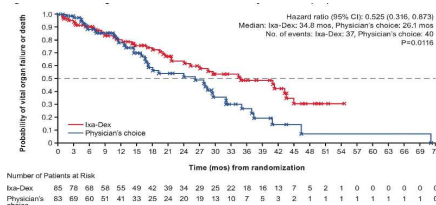
Tourmaline AL studie; Fase III studie in RR-AL



21

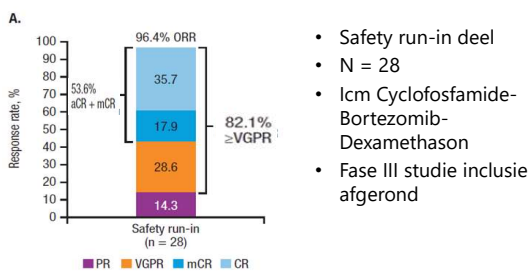
Tourmaline AL studie: ixazomib-dexa

- hematologic response : 53% vs 51% , CR 26% vs 18%
- rate of vital organ deterioration or death at 2 years



22

Daratumumab, Andromeda studie, 1^{ste} lijn



23

Studies: Daratumumab in IIIb patienten

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 INPs by Janssen

CRO: Health Data Specialists (HeadS)

Sites:

E. Kastritis
GHA Alexandria
 M. Minnema
University of Utrecht
 G. Palladini
University of Pavia

24

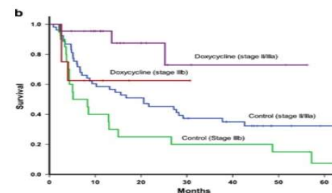
NKR+ cohort

- Wereldwijd 1^{ste} landelijke dekkend prospectief cohort onderzoek
- Nederlandse Kanker registratie, Mirian Brink
 - Prevalentie
 - Ziekte karakteristieken
 - Behandeling 1^{ste} lijn met uitkomsten
- Tussenstand:
 - 2017: n= 74, 2018: n = 56
 - Geslacht man = 75 (57%) vrouw = 56 (42%)
 - Onderliggend ziektebeeld MGUS = 17 (13%), MM = 87 (66%), MW = 9 (7%) onbekend = 18 (14%)
 - Gemiddelde leeftijd 68 jaar (IQR 58-72 jaar)



25

Doxycycline in AL amyloidose



Retrospectieve analyse, 30 patiënten met doxy deden het ook beter op chemotherapie; Meer complete remissie en zeer goede partiële remissie; nu fase III studie gestart

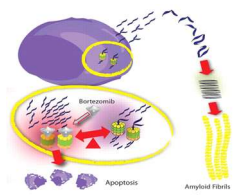


Wechalekar, Blood Cancer J 2017 Mar 24;7(3):e546

26

Terug naar de patient en orgaan respons

- > 90% reductie FLC productie
- 50% daling cardiale biomarkers
- Geen herstel renale en/of cardiale functie
- Kwaliteit van leven na einde chemotherapie iets beter



27

Take home message

- Vroege diagnose zeer belangrijk
 - Beste kansen op herstel orgaanfunctie en daarmee kwaliteit van leven
- Zoek bij onbegrepen klachten naar "red flags" zoals betrokkenheid van ander orgaan
- Behandeling (en overleving) sterk verbeterd en ook mogelijk voor cardiaal slechte patiënten



28

**Dank voor jullie
aandacht!**



29