

XVIII. International Symposium on Amyloidosis 4th – 8th September 2022 | Heidelberg

Systemische Leichtketten(AL)-Amyloidose

Dr. med. Christoph Kimmich, Sektionsleiter autologe Stammzelltransplantation Universitätsklinik für Onkologie und Hämatologie, Klinikum Oldenburg



Potentielle Interessenkonflikte



Amgen – Advisory Board

AstraZeneca – Advisory Board

EUSA Pharma – Advisory Board

Gilead – Advisory Board, Travel Grant, Conference fee

GSK – Advisory Board, Conference fee

Janssen – Advisory Board

Sanofi-Aventis – Advisory Board, Conference fee

Takeda – Advisory Board



Epidemiologie



seltene Erkrankung

- Inzidenz: ca. 10 Neudiagnosen / 1 Mio. Einwohner (EW) / Jahr^{1,2}
- Prävalenz zunehmend: 15.5 Fälle / 1 Mio. EW 2007 → 40.5 Fälle / 1 Mio. EW 2015²
- Medianes Alter bei Erstdiagnose ca. 65 Jahre^{1,2}
- Männer erkranken etwas häufiger als Frauen^{1,2}
- Inzidenz Männer >65 Jahre: 60 Neudiagnosen / 1 Mio. EW im Vergleich zu lediglich Frauen >65 Jahre: 32 Neudiagnosen / 1 Mio. EW im Jahr 2015²

¹Robert A. Kyle, Athena Linos, C. Mary Beard, Reinhold P. Linke, Morie A. Gertz, W. Michael O'Fallon, Leonard T. Kurland, Incidence and Natural History of Primary Systemic Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 Through 1989,Blood, Volume 79, Issue 7,1992,Pages 1817-1822,ISSN 0006-4971, https://doi.org/10.1182/blood.V79.7.1817.1817.

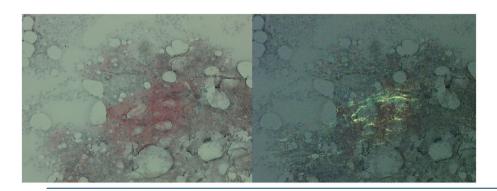
²Tiffany P. Quock, Tingjian Yan, Eunice Chang, Spencer Guthrie, Michael S. Broder; Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2018; 2 (10): 1046–1053. doi: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402

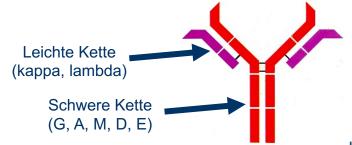


Ursache/Auslöser



- Monoklonale Gammopathie oder Smoldering Myelom in 90% d. Fälle ursächlich
- Selten symptomatisches Multiples Myelom oder Lymphknoten-Krebs (Lymphom)
- 1. Knochenmarkerkrankung produziert monoklonale Antikörper
- 2. Antikörper (-oder Antikörperbruchteile) zirkulieren im Blut
- 3. Ablagerung in Organen und konsekutive Funktionseinschränkung





(Früh-)Symptome



- <u>Meist unspezifisch</u>, werden oftmals nicht wahrgenommen oder missinterpretiert!
- Abhängig von den betroffenen Organsystemen:
 - Herz, Niere, Nervensystem: separate Vorträge
 - Magen-Darm-Trakt: Gewichtsverlust, Durchfälle, Inappetenz
 - Leber: Organvergrößerung, erhöhte Leberwerte (AP, Gamma-GT)

Weichteile (Makroglossie, Hauteinblutungen, Muskelpseudohypertrophie)









Diagnostik zur Diagnosesicherung



- Sicherung der Diagnose systemische Leichtketten(AL-)Amyloidose
 - mittels Untersuchung einer Gewebeprobe
 - Bestimmung des genauen Amyloidosesubtyp
- Sicherung der zugrundeliegenden Knochenmarkserkrankung





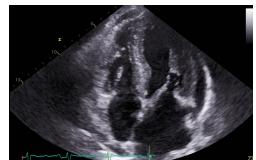








- Blut- und Urinuntersuchung zur Therapieplanung/Risikostratifizierung
 - Herz-, Nieren-, Leberwerte, etc.,
 - Aktivitätsparameter der Knochenmarkserkrankung,
 - Screening auf Hepatitis und HIV
- Funktions- und Umfelddiagnostik: insbesondere kardiale Abklärung mit Herzultraschall und EKG sowie Skelettbildgebung





Therapie der Knochenmarkserkrankung



- Therapieziel: Reduktion (Beseitigung) der pathologischen freien Serumleichtketten mit Chemo(immun)therapie
- → Stopp/Verzögerung von Amyloidablagerungen/ Organschädigungen
- Hierbei Vermeidung weiterer Organschädigungen durch die Therapie
- Bis 2020 keine zugelassene Therapieoption

Overview

Daratumumab has been authorised in the EU as Darzalex since 21 June 2021.

On 25 May 2018, orphan designation (EU/3/18/2020) was granted by the European Commission to Janssen-Cilag International N.V., Belgium, for daratumumab for the treatment of AL amyloidosis.



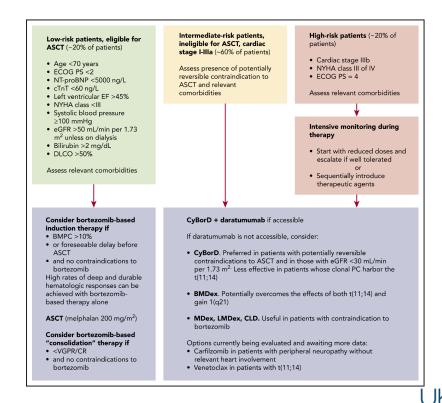
Therapie der Knochenmarkserkrankung



Heidelberg University Hospital

- Wahl der Therapie abhängig von der individuellen Therapiefähigkeit
 - Keine intensiven Therapien für schwerstkranke Patienten
 - Z.B. Vermeidung nervenschädigender Therapien bei Neuropathie

Giovanni Palladini, Paolo Milani, Giampaolo Merlini; Management of AL amyloidosis in 2020. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020: 2020 (1): 363–371. doi: https://doi.org/10.1182/hematology.2020006913



Therapie der Knochenmarkserkrankung



- Andromeda-Studie: Daratumumab+CyBord (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason) überlegen gegenüber CyBord bezogen auf
 - Qualität des Therapieansprechens (signifikant mehr sehr gute Remissionen)
 - Erkrankung kaum bzw. nicht mehr nachweisbar
 - Dauer des ereignisfreien Überlebens
 - Zeit ohne Progress, neuer Therapie oder Organfunktionsverschlechterung
 - Ansprechen von Herz- und oder Nierenfunktion
 - Abfall von kardialen Biomarkern im Blut oder Reduktion des Eiweißverlusts über die Niere
 - Etwas mehr schwerwiegende Infektionen (bei längerer Therapiedauer)



Supportive Therapie

Herzinsuffizienz

- Flüssigkeits-Restriktion (z.B. max. 2 l/die)
- Diuretika (wassertreibende Medikamente)
- Salzarme Kost
- Keine körperliche Überbelastung
- Klassische Blutdruckmedikamente (Betablocker oder ACE Hemmer) oft schlecht verträglich
- Defibrillator oft nicht hilfreich (elektromechanische Entkoppelung)
- Praktische Maßnahme: tägliche Messung von Gewicht + Puls und Blutdruck)



Supportive Therapie



Nephrotisches Syndrom

- Flüssigkeits-Restriktion (max. 2 l/die), Diuretika
- Salzreduzierte und eiweißneutrale Kost (Ernährungsberatung)
- Beine hochlagern / Stützstrümpfe
- Ggf. Thrombose-Prophylaxe (durch Verlust von Gerinnungsfaktoren über den Urin)
- Statine zur Behandlung der Fettstoffwechselstörung





Supportive Therapie



Gastrointestinaltrakt

- Ausreichende Kalorienzufuhr (Ernährungsberatung)
- Bei Durchfall regelmäßig Loperamid / Tinctura opii (nicht nur bei Bedarf)
- (Intravenöse Ernährung)

Nervensystem

- Schmerztherapie
- Kompressionstherapie bei autonomer Neuropathie
- Fludrocortison / Midodrin zur Verbesserung des Blutdrucks

Hepatopathie

Ursodeoxycholsäure zur Senkung der Cholestaseparameter

→INTERDISZIPLINÄRE THERAPIE!!!



Prognose



Überleben:

- Während der ersten Monate nach Diagnosestellung:
 - hauptsächlich abhängig von der Schwere der Herzbeteiligung (Einteilung über Herzenzyme NT-ProBNP und Troponin (hsTnT))
 - zusätzlich auch systolischer Blutdruck
- Mittel- und langfristig:
 - zusätzlich Aktivität und genetische Veränderungen der Knochenmarkerkrankung

Dialyserisiko bei Nierenbeteiligung:

 Abhängig von Einschränkung der Entgiftungsfunktion (Kreatinin) und Menge des Eiweißverlusts über den Urin



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit AMYLOIDOSIS CENTER Heidelberg University Hospital







