



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

ZENTRUM
FÜR SELTENE
ERKRANKUNGEN
Universitätsmedizin Heidelberg




AMYLOIDOSE ZENTRUM
Universitätsklinikum Heidelberg

Onkopedia Webinar AL-Amyloidose

Prof. Dr. med. Ute Hegenbart
Amyloidose-Zentrum am Universitätsklinikum

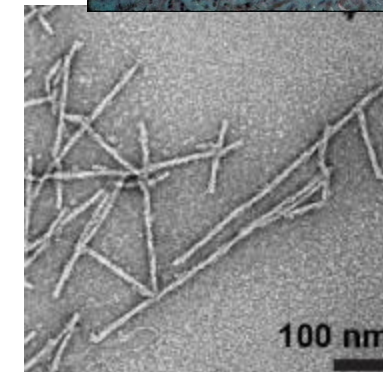
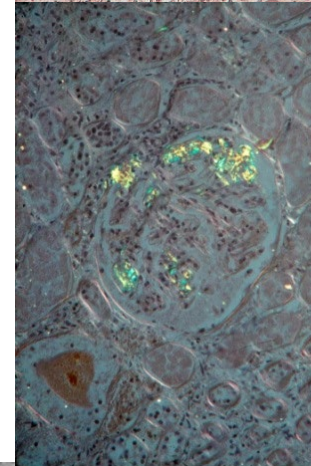
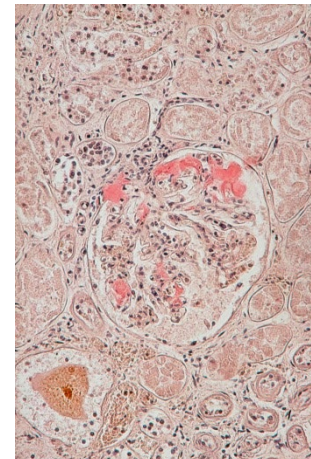
26.01.2024

Potentielle Interessenskonflikte

- Vortragshonorare
 - Janssen, Pfizer, Alnylam, Akcea
- Unterstützung von Kongressbesuchen
 - Janssen, Prothena, Pfizer
- Advisory Boards
 - Pfizer, Prothena, Janssen
- Forschungsunterstützung
 - Prothena, Janssen

Definition

- Amyloidosen sind seltene Erkrankungen, bei denen sich fehlgefaltete Proteine ablagern und zur Organdysfunktion führen
- Beim Menschen sind > 30 amyloidogene Proteine bekannt



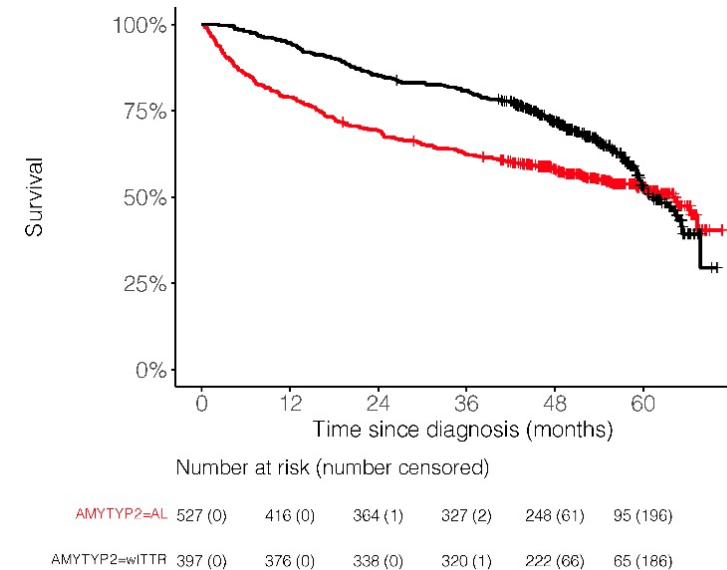
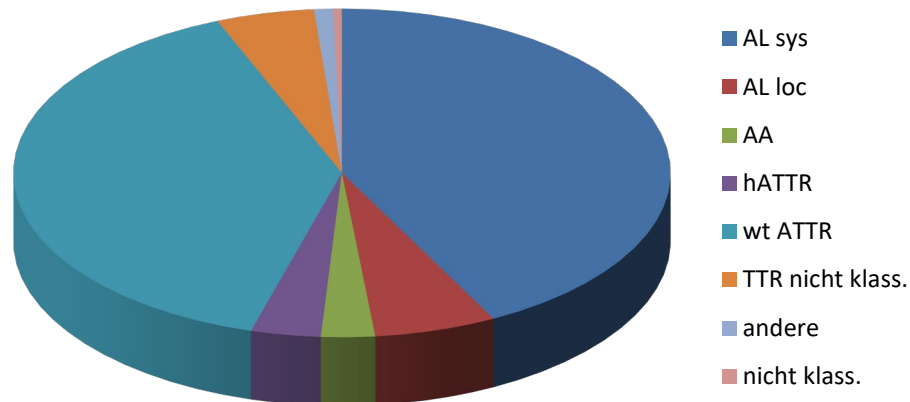
Klassifikation der systemischen Amyloidosen

Typ	Abk.	Vorläuferprotein	Syntheseort	Zugrunde liegende Erkrankung	Bemerkung
Leichtketten	AL	Monoklonale Immunglobulin-Leichtkette	Knochenmark selten andere lymphatische Organe	Monoklonale Gammopathie, multiples Myelom, B-Zell-Lymphome	Häufigster Typ in industrialisierten Ländern
Serum-Amyloid A	SAA	Serum Amyloid A	Leber	Chronische Entzündungen	Häufigster Typ in nicht-industrialisierten Ländern
Wildtyp-TTR, ATTR-wt		Unmutiertes Transthyretin	Leber > 90%	Assoziiert mit dem Altern	meist Männer > 65 Jahre
Transthyretin	ATTR-v	Mutiertes Transthyretin	Leber > 90%	Hereditär > 100 Mutationen bekannt	Häufigster hereditärer Typ

Deutsches Amyloidose-Register



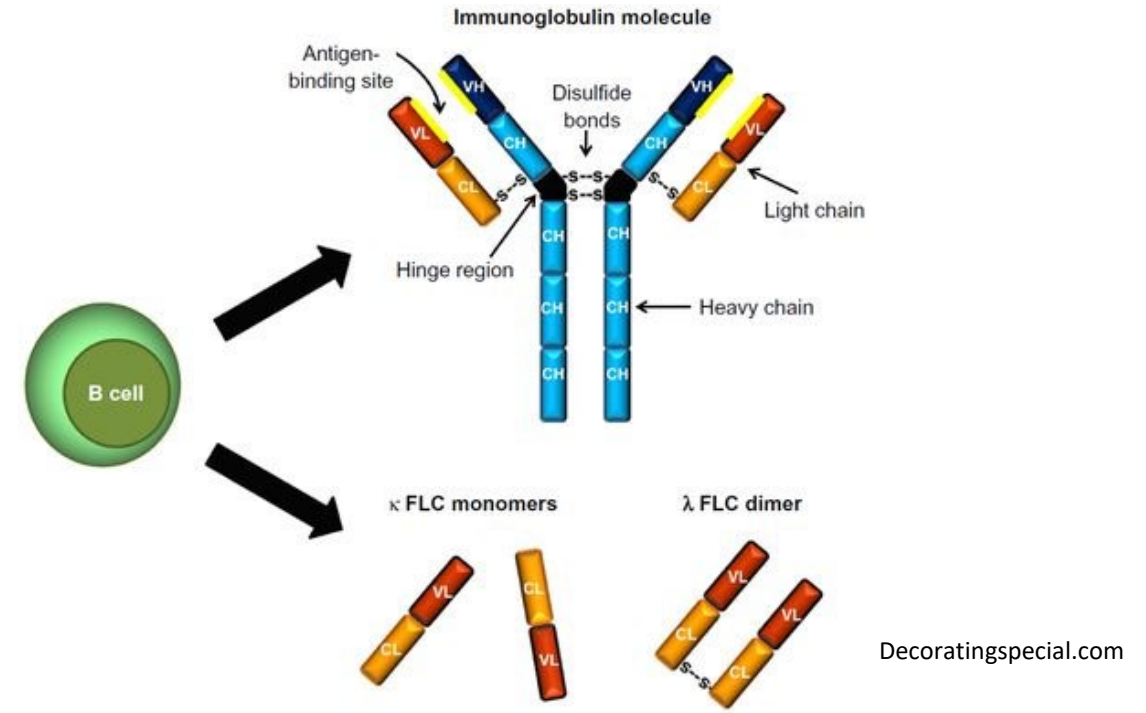
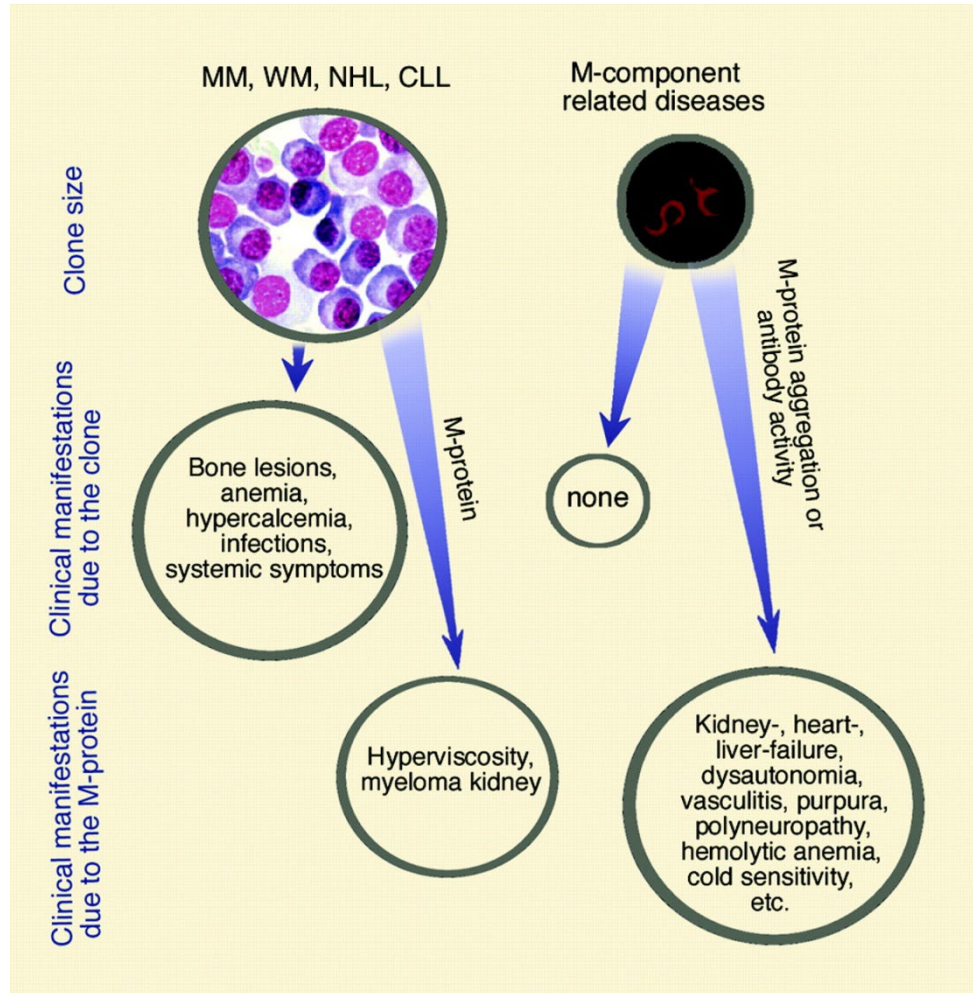
- 5800 Registrierungen seit Januar 2018
- Zwischenauswertung nach 2748 Patienten (Register 1+2)
- Überleben (Reg 1, n=1158)



Systemische AL-Amyloidose

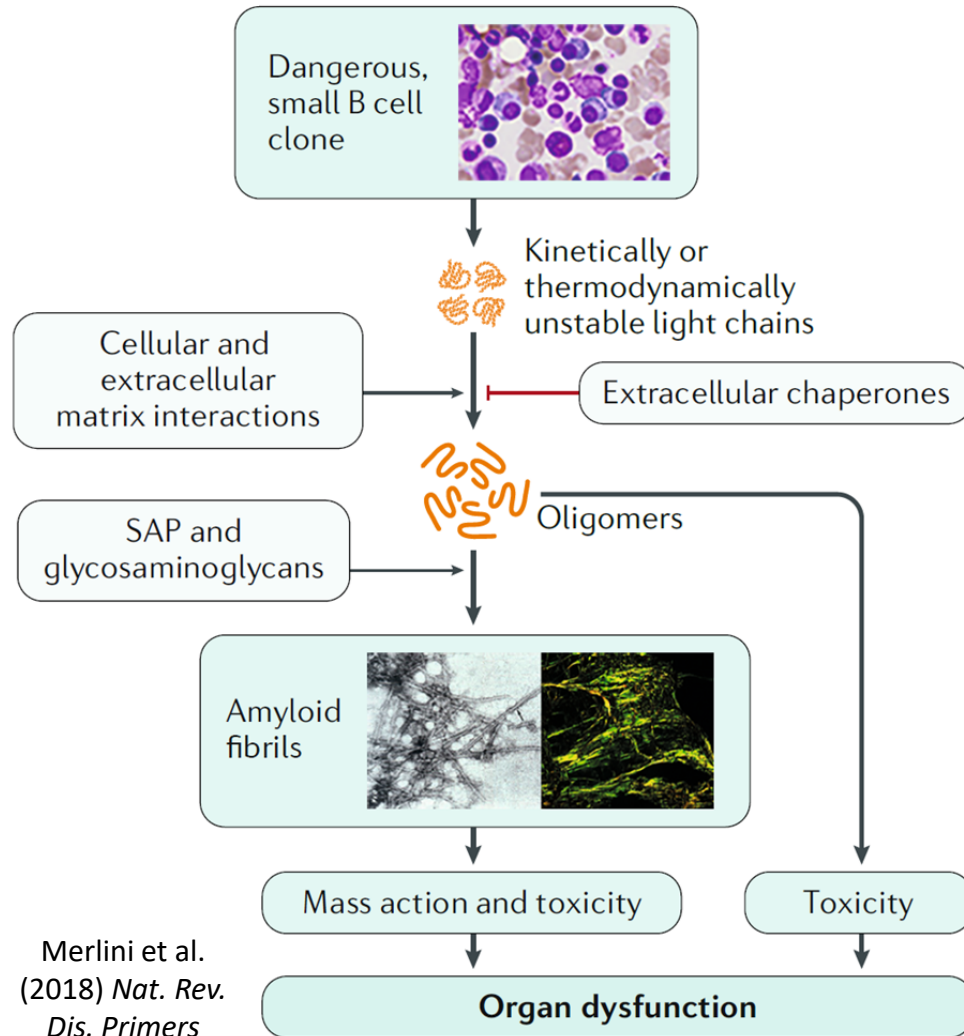
- Selten
 - 5-13 Erst-Diagnosen / Mio. / Jahr
- Medianes Alter bei Erstdiagnose 65 Jahre
- Männer erkranken häufiger als Frauen
- Herz und Nierenbefall stehen meist im Vordergrund
- **Klonale B Zell-Erkrankung des Knochenmarks**
 - **Plasmazell-Dyskrasie** mit monoklonaler Gammopathie
 - Symptomatisches Multiples Myelom in < 10%
 - Selten andere B-Zell-Lymphome; **M. Waldenström, MZL**
 - **Paraprotein:**
 - LC: $\lambda : \kappa = 3 : 1$
 - Ig: Häufig keine klonale schwere Kette nachweisbar

„Dangerous small B cell clones“



MGCS: Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz

Pathogenese

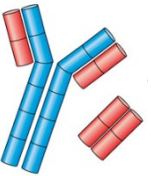


Merlini et al.
(2018) *Nat. Rev. Dis. Primers*

Pathologisches Agens nicht gut charakterisiert

Freie Leichtketten (FLC)

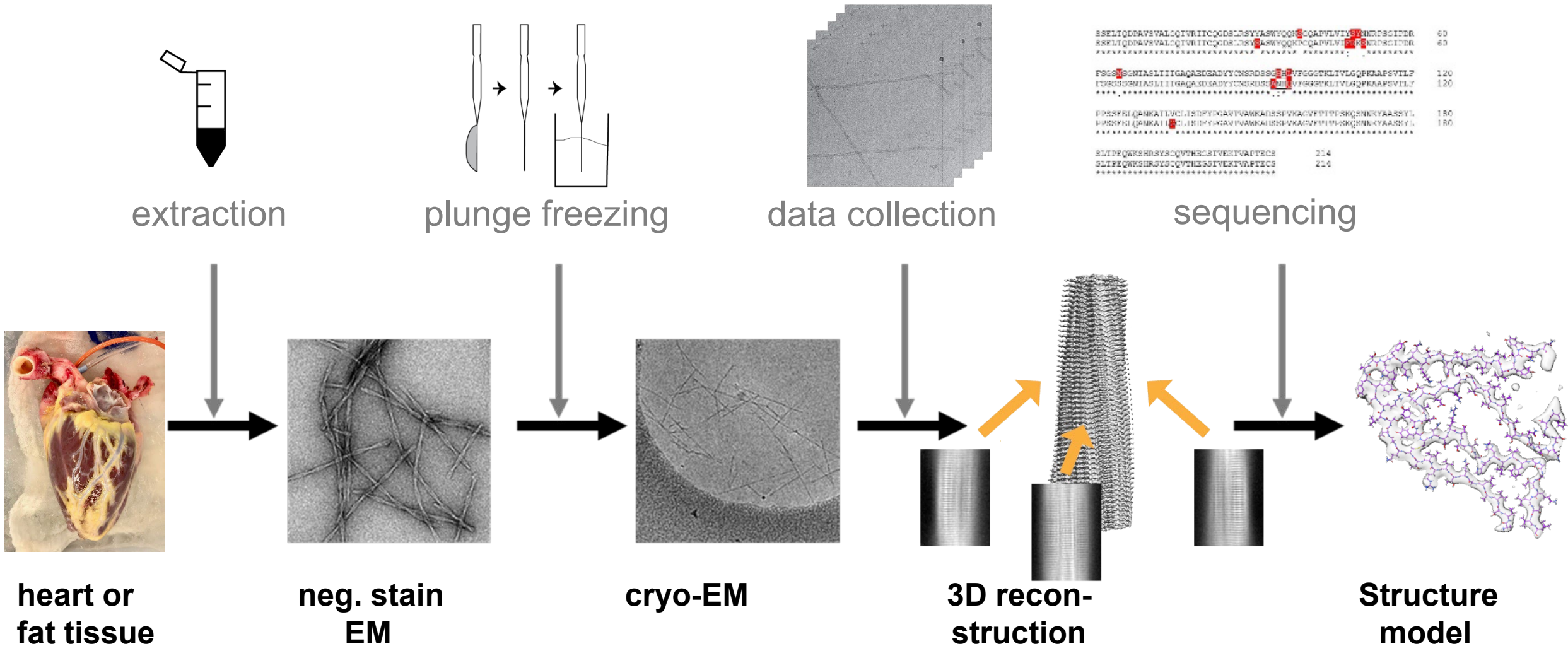
- Keine schwere Kette bei ca. 50% der Patienten
- häufiger lambda als kappa (3:1)
- LK können quantitativ im Serum gemessen werden
 - Unterschiedliche Mengen (<10 bis > 1000 mg/l)
 - Niedrigere Spiegel sind mit Nieren- und höhere Spiegel mit Herzbeteiligung assoziiert
- Die LK Sequenz ist patientenspezifisch



Amyloid-Fibrille

- Zeitpunkt und Ort der Bildung nicht genau zu definieren

Vom Organ zur 3D Fibrillen Struktur

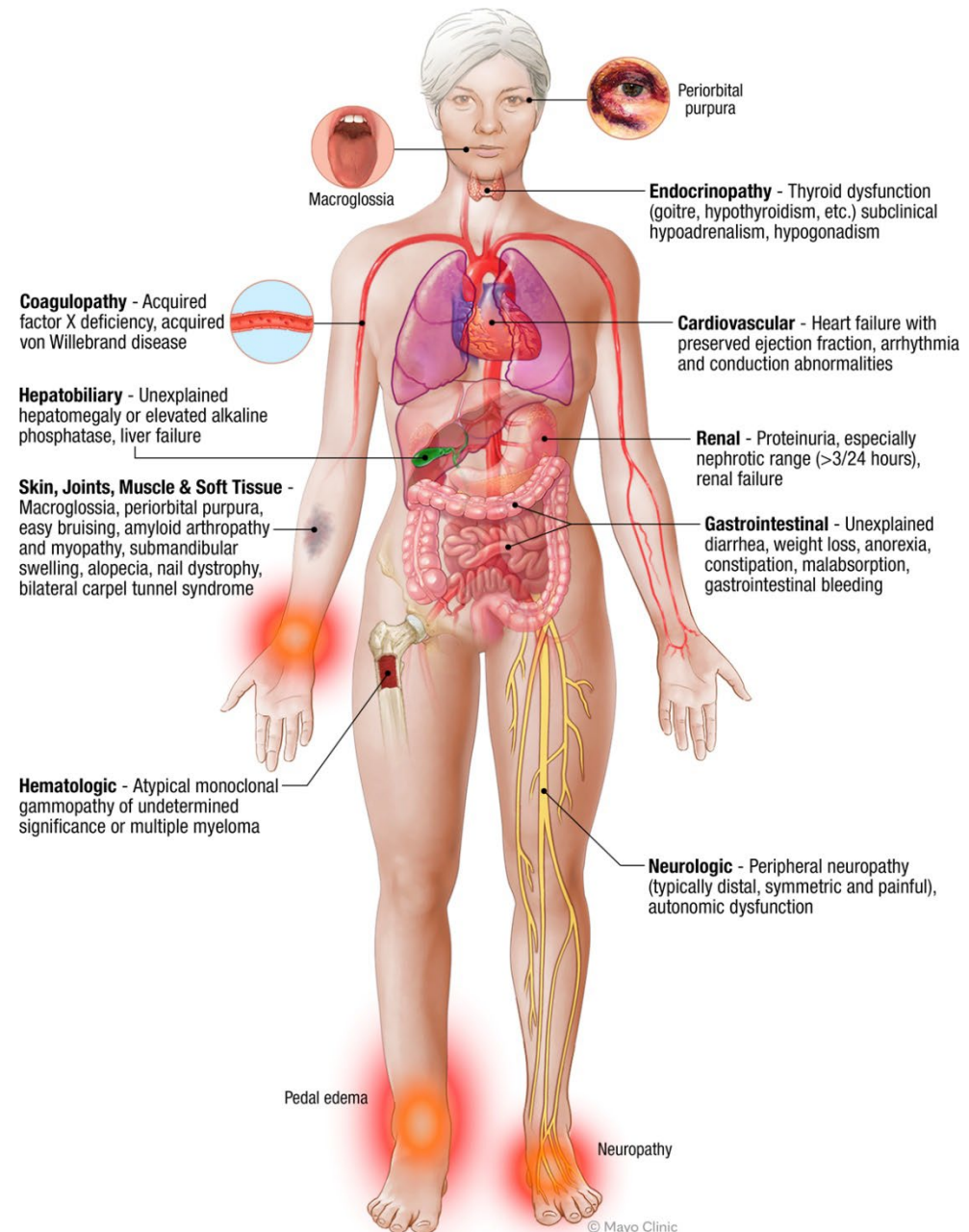


Wie wird der Hämatologe mit Amyloidose konfrontiert?

- Patient mit gesicherter AL-Amyloidose
- Patient mit Amyloid-pos. Histologie
- Patient mit V.a. Amyloidose in der kardialen Bildgebung

- Monoklonale Gammopathie-Screening (Frühdiagnose)

Symptome und Organmanifestationen



Krankengeschichte einer Patientin I

- 65 Jahre, ED MGUS IgG lambda 2014
- Plasmazellanteil im KM 9%
- FLC lambda im Serum 300 mg/l, M-Gradient 3 g/l
- Keine Osteolysen im CT

- Regelmäßige Kontrollen beim Hämatologen (Laborwerte, CT jährlich, keine Kinetik)

Krankengeschichte einer Patientin II

- 2019: Pat. bemerkt abnehmende Leistungsfähigkeit
- 2021: Pat. bemerkt geschwollene Augen und Einblutungen auf den Augenlidern, Schwindel beim Aufstehen
- 2022: Vorstellung beim Augenarzt, „Tinktur“ verordnet
- 03/2023: Zunge ist größer geworden, Geschmacksstörung
- 04/23 Kardiologische Vorstellung: leicht verdickter Herzmuskel, keine weitere Diagnostik
- Biopsie am Augenlid: Amyloid nachgewiesen
- Hämatologe: Kardio MRT planen (Termin in 4 Monaten bekommen)

Frage: Welchen Parameter als nächstes messen?

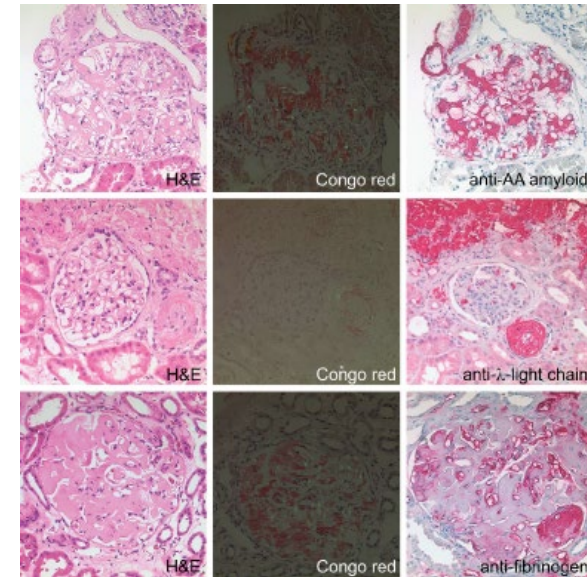
- Kreatinin im Serum / GFR
- Beta-2-Mikroglobulin
- NT-proBNP

Diagnostik und Differentialdiagnose

- Amyloidnachweis und Typisierung
- Charakterisierung der klonalen Knochenmark-Erkrankung
 - B- oder Plasmazelle (Zytologie, FACS, Biopsie)
 - Zytogenetik (iFISH)
 - CT Skelett (ggf. auch GK-MRT bei smoldering Myelom)
- Organdiagnostik
 - Echo, EKG, LZ-EKG, O`Sono
- Labor / Prognose-Parameter
 - eGFR, Proteinurie
 - NT-BNP, TNT
 - AP
 - Gammopathie-Parameter inkl. fr. LK iS

Biopsien

- Biopsische Sicherung obligat (außer ATTR-Amyloidose):
 - Kongo-Rot und Polarisation
 - Amyloidtypisierung mittels Immunhistologie



- Screening-Biopsien
 - Subcutanes Fett
 - Tiefe Rectumbiopsie
 - Knochenmarkbiopsie

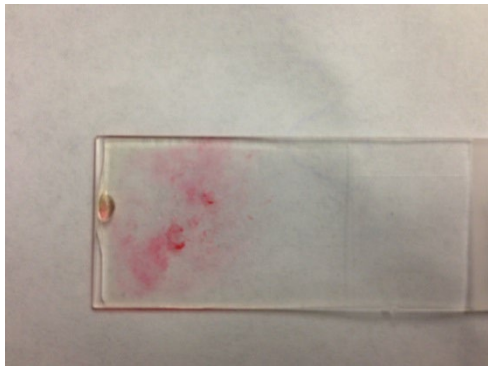
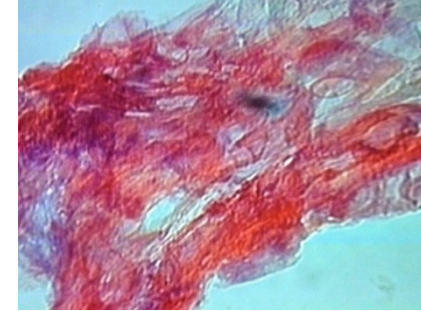
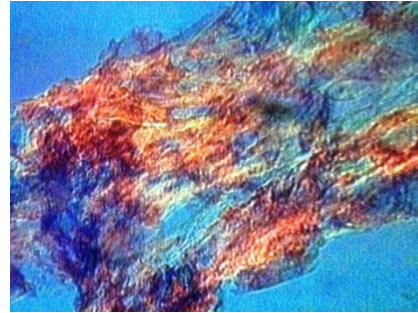
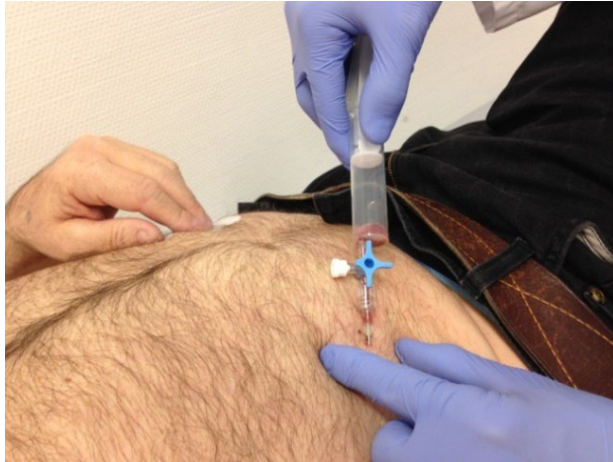
Sensitivität (AL) 80-90%

40-80%

60%

- Symptomatisches Organ ggf. erst danach biopsieren

Fettaspiration zum schnellen Nachweis einer systemischen Amyloidose

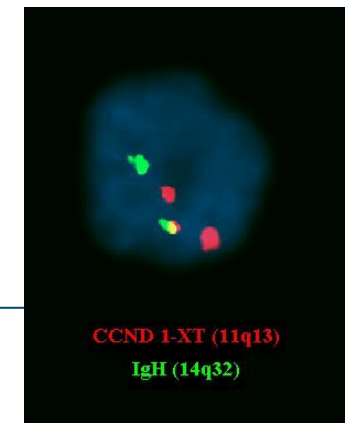


SYSTEMIC AMYLOIDOSIS	2013-2015
AL	89,8 % (247/275)
AL kappa	84 % (48/57)
AL lambda	92,2 % (188/204)

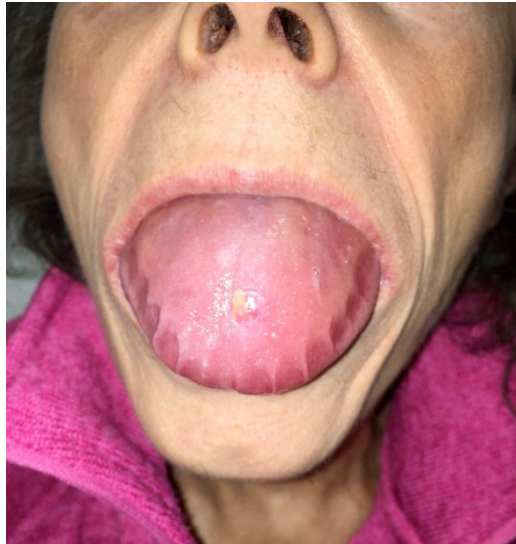
Spezifität (HD): 98%

Nachweis zytogenetischer Aberrationen durch iFISH

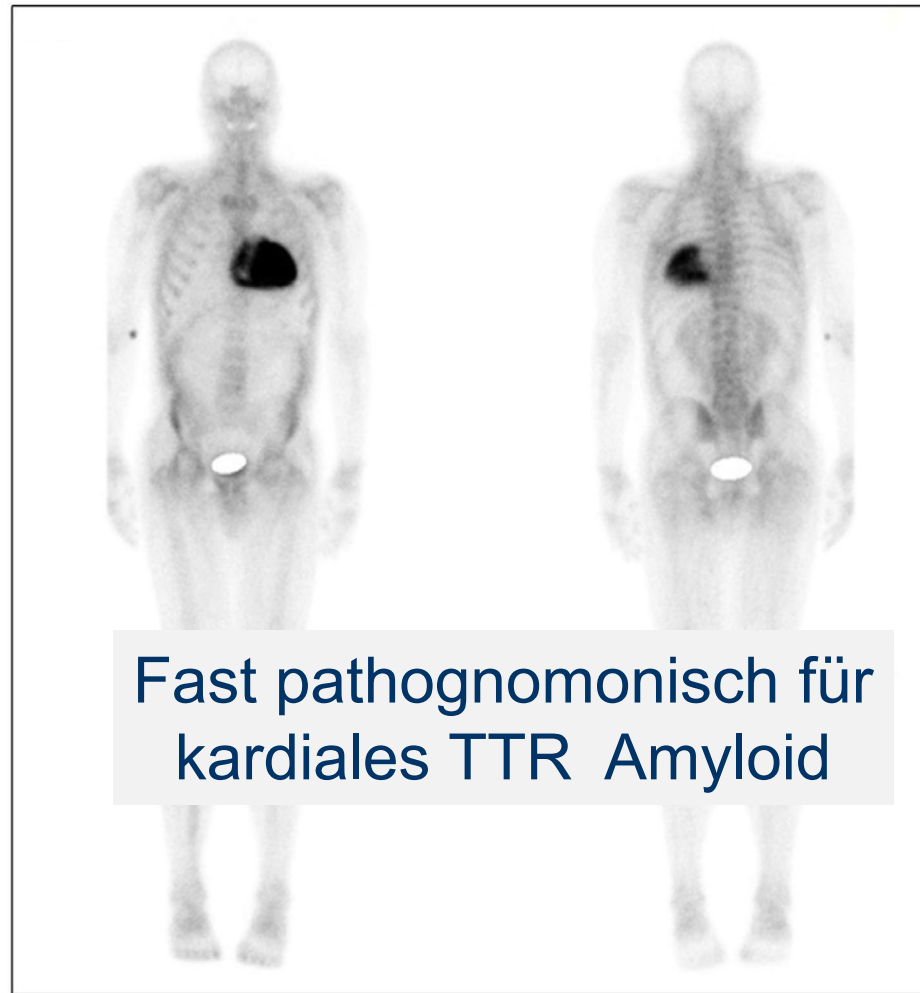
- **Translokation t(11;14) bei 50% der Pat.**
 - Bence Jones Typ
 - Assoziiert mit genetischer Stabilität und wenigen Subklonen
- High-risk Aberrationen (t(4;14), del17p) bei < 10% der Pat.
- Zugewinn 1q21 bei 20%
 - Höherer Plasmazell-Gehalt im Knochenmark
 - lambda Leichtketten-Restriktion
- Hyperdiploidie bei 11%
 - kappa Leichtketten-Restriktion
 - Höherer Plasmazell-Gehalt im Knochenmark
 - Älter bei Diagnose



Differential-Diagnosen



Fast pathognomonisch für
AL Amyloid



Fast pathognomonisch für
kardiales TTR Amyloid

Right – Ventral - Left

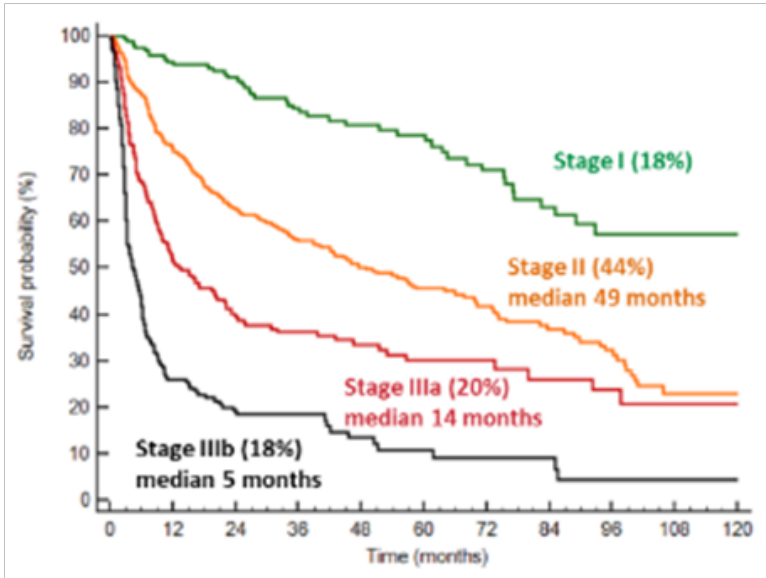
Left – Dorsal - Right

Cave: ATTR Amyloidose
Und monoklonale
Gammopathie

Prognose

Biomarker-basierte Stagingssysteme

Mayo Clinic / European staging system

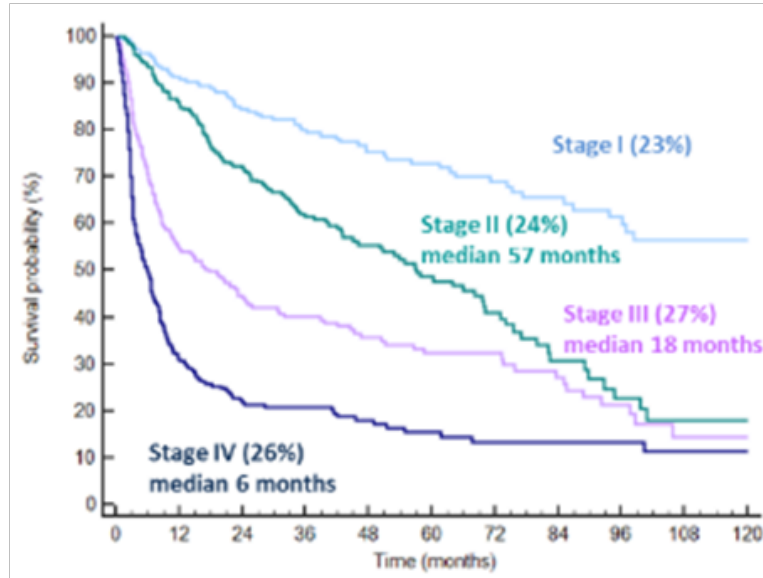


Staging is based on **NT-proBNP (cutoff 332 ng/L)** and **troponin I (cutoff 0.1 ng/mL)** with stage I, II, and III patients having 0, 1, or 2 markers above the cutoffs.

Very high (>8500 ng/L) NT-proBNP identifies patients with advanced cardiac dysfunction (Stage IIIb)

Dispenzieri, et al. JCO 2004
Wechalekar, et al. Blood 2013

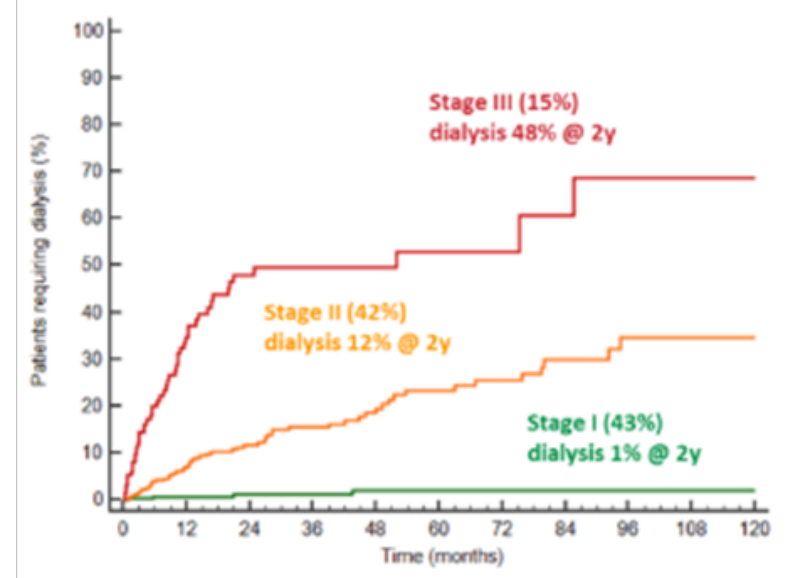
Revised Mayo Clinic staging system



Staging is based on **NT-proBNP** (cutoff 1800 ng/L), **troponin I (cutoff 0.07 ng/mL)**, and **dFLC (cutoff 180 mg/L)**, with stage I, II, III, and IV patients having 0, 1, 2, or 3 markers above the cutoffs.

Lilliness, et al. Blood 2019
Kumar, et al. JCO 2012

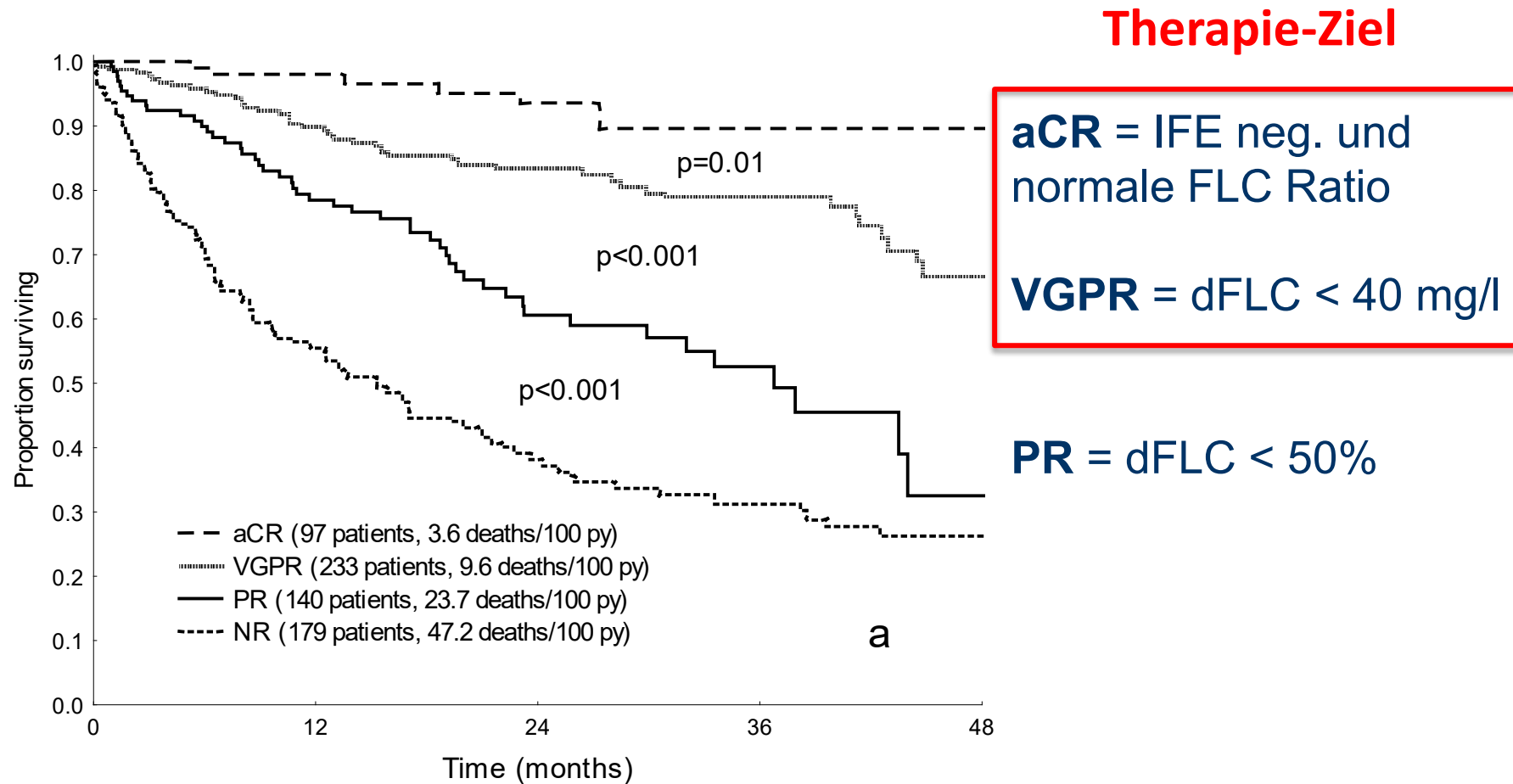
Renal staging system



- Stage I: both proteinuria $\leq 5\text{g}/24\text{h}$ and eGFR $\geq 50\text{ mL}/\text{min}$ per 1.73 m^2
- Stage II: either proteinuria $> 5\text{g}/24\text{h}$ or eGFR $< 50\text{ mL}/\text{min}$ per 1.73 m^2
- Stage III: both proteinuria $> 5\text{g}/24\text{h}$ and eGFR $< 50\text{ mL}/\text{min}$ per 1.73 m^2

Palladini, et al. Haematologica 2014
Palladini, et al. Blood 2014

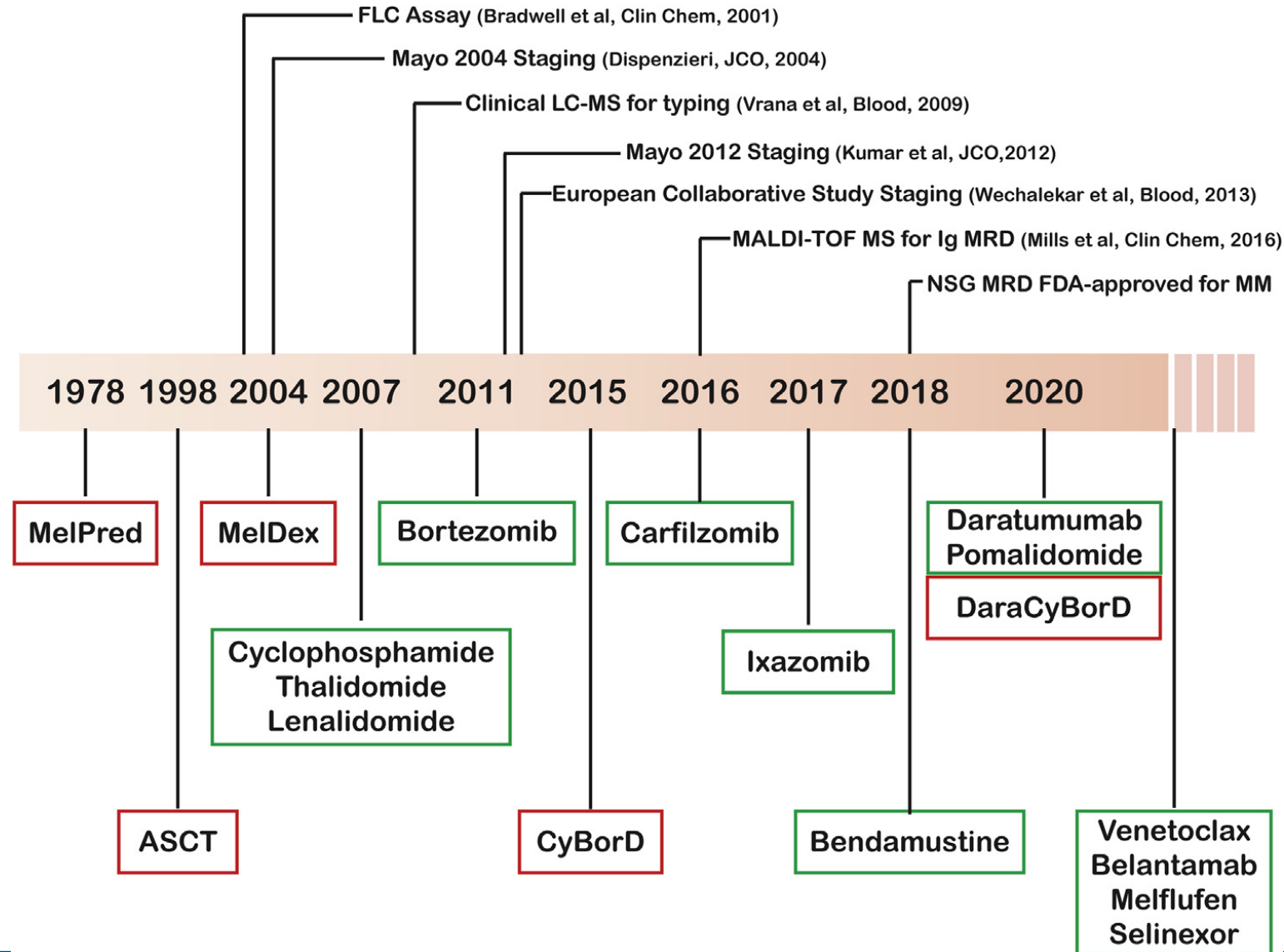
Einfluss der hämatologischen Remission auf das Überleben



Therapie

- Im Detail nachzulesen in der Onkopedia Leitlinie
- Letzte Aktualisierung November 2022

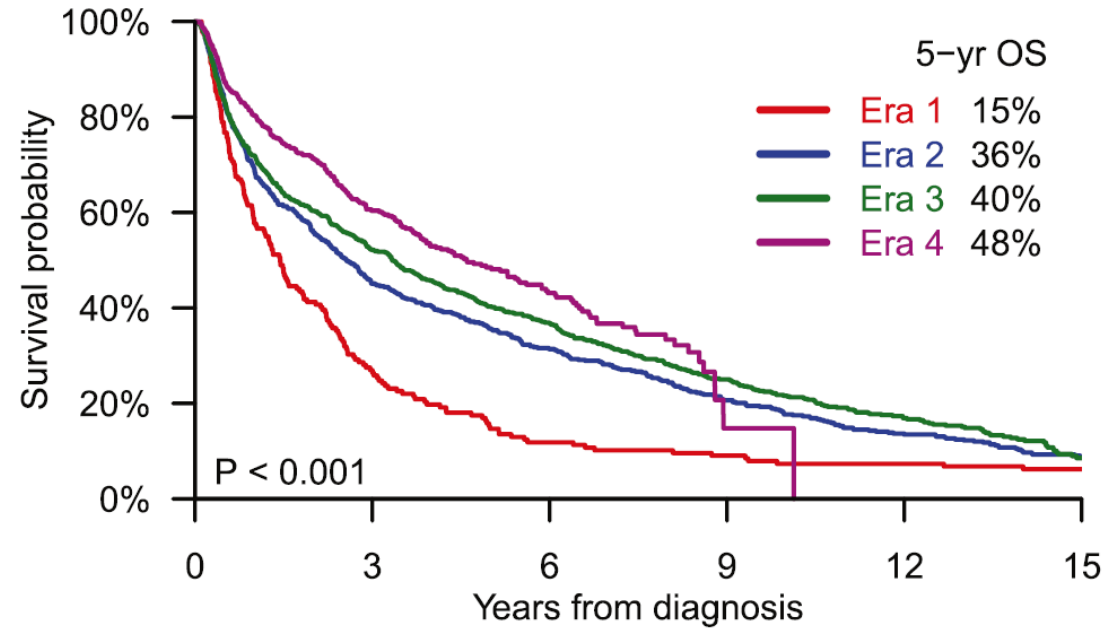
Entwicklung von Diagnostik, Staging und Therapie



Verbesserung der Überlebens-Prognose:

Boston Center 1980-2019

A. All patients (N = 2337)



At risk

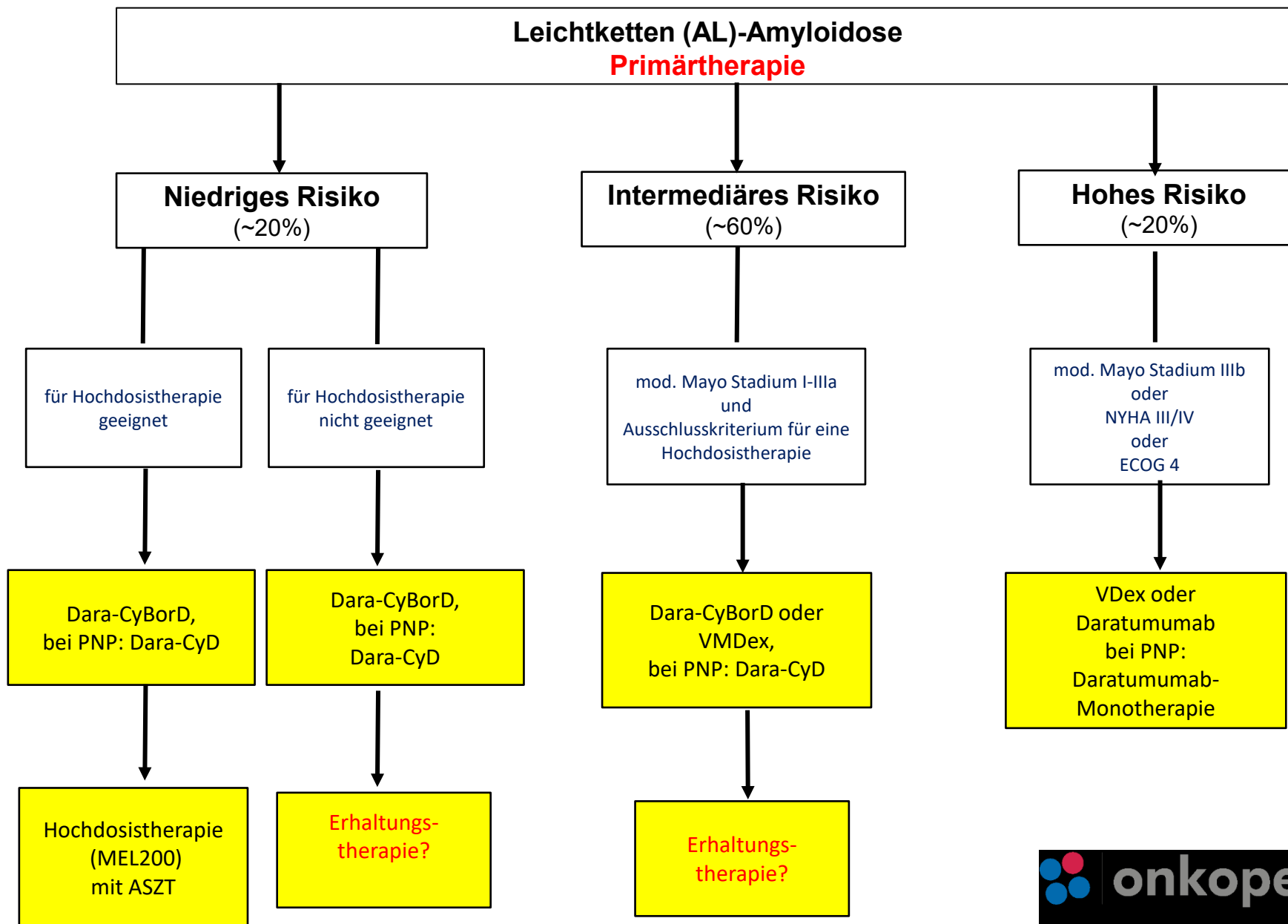
Era 1:	185	49	21	16	13	11
Era 2:	575	249	166	106	65	41
Era 3:	865	390	259	159	79	20
Era 4:	712	217	93	1	0	0

Ära 1 = 1980-1989

Ära 4 = 2010-2019

Therapie der AL Amyloidose

- **Individuell**
- Wenige randomisierte Studien
- Nur eine direkte Medikamentenzulassung (alles andere in Anlehnung an MM)
- Schlechtere Verträglichkeit (v.a. bei Herz- und Niereninsuffizienz)
- Cave: Dexamethason
- Cave: Polyneuropathie
- Eignung zur Hochdosistherapie ist von Alter sowie Grad der Herz- und Nierenschädigung abhängig

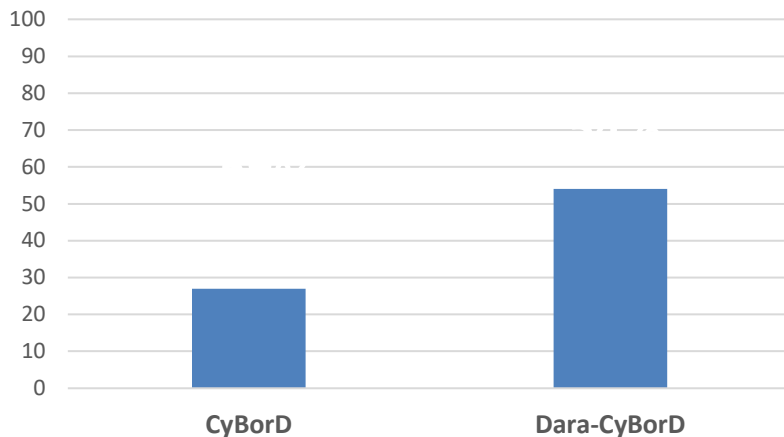


Erstlinien-Therapie – low and Intermediate-risk

A randomized phase III trial of Daratumumab + CyBorD vs. CyBorD Hematologic and Organ Response

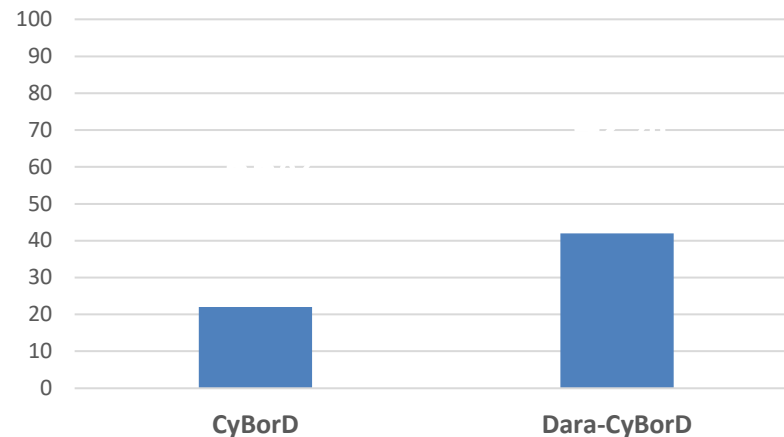
ANDROMEDA-Studie

CR by ISA criteria
Best response



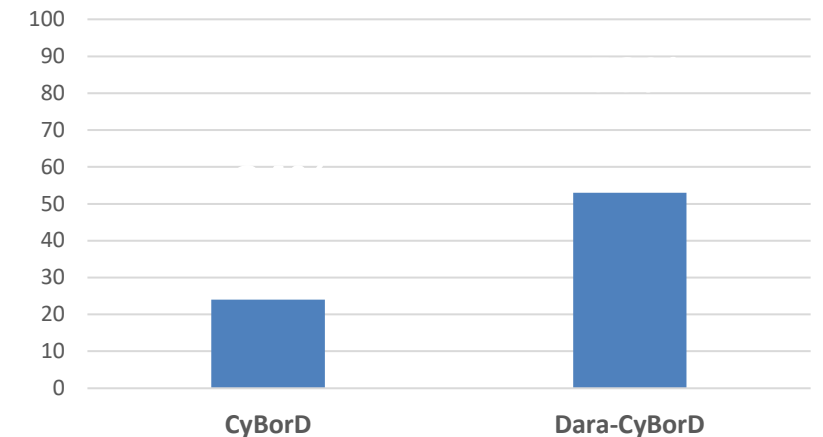
odds ratio 6.0; $P < 0.0001$)

Cardiac response
At 6 mo



odds ratio 3.7; $P < 0.0001$)

Renal response
At 6 mo



odds ratio 4.4; $P < 0.0001$)

Krankengeschichte einer Patientin III

- Kontakt mit Zentrum auf Eigeninitiative bei AZ-Verschlechterung
- Befunde:
- NYHA 3, NT-BNP 6590 ng/l, hsTNT 51 pg/ml
- Lambda 310 mg/l, Plasmazellanteil im KM 12%, i-FISH: Nachweis einer t(11;14)
- Makroglossie und periorbitale Einblutungen
- Subtypisierung des Amyloid verursacht: AL lambda
- Stadium IIIa
- Therapie sofort: Dara-CyBord

(Dara)-CyBord ist nicht VCd

DOSIERSCHEMA FÜR DARATUMUMAB subkutan¹

IN KOMBINATION MIT CYCLOPHOSPHAMID, BORTEZOMIB UND DEXAMETHASON (VCd)

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose

DARATUMUMAB s.c. 1.800 mg	CYCLOPHOSPHAMID p.o. oder i.v. 300 mg/m ² Körperoberfläche (maximale Dosis 500 mg)	BORTEZOMIB s.c. 1,3 mg/m ² Körperoberfläche	DEXAMETHASON p.o oder i.v. 40 mg/Woche (reduzierte Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten > 70 Jahre oder mit BMI < 18,5 oder bei Patienten mit Hypervolämie, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie)
----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Zyklus 1+2 (Woche 1–8, 4-Wochen-Zyklus)

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
DARATUMUMAB s.c. (1.800 mg s.c.)	X							X							X							X							
CYCLOPHOSPHAMID p.o. oder i.v. (300 mg/m ² KOF*)	X							X							X							X							
BORTEZOMIB s.c. (1,3 mg/m ² KOF)	X							X							X							X							
DEXAMETHASON p.o. oder i.v. (20 mg**)	X	X						X	X						X	X						X	X						

Besonderheiten: keine iV Gabe nötig, alle Medik. nur 1x/Woche, Dexa dosis zügig anpassen
 Nach 6 Monaten: Daratumumab Erhaltung alle 4 Wochen

First-line Therapie: Hochrisiko

NT-Pro-BNP > 8500 ng/l

High-risk
Cardiac III B

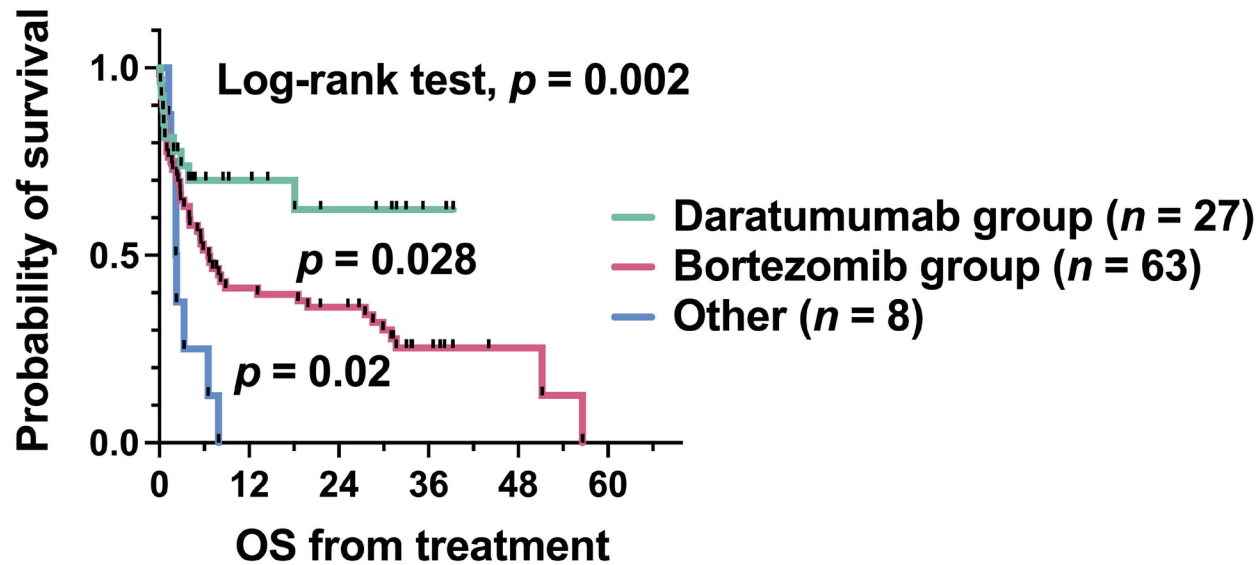
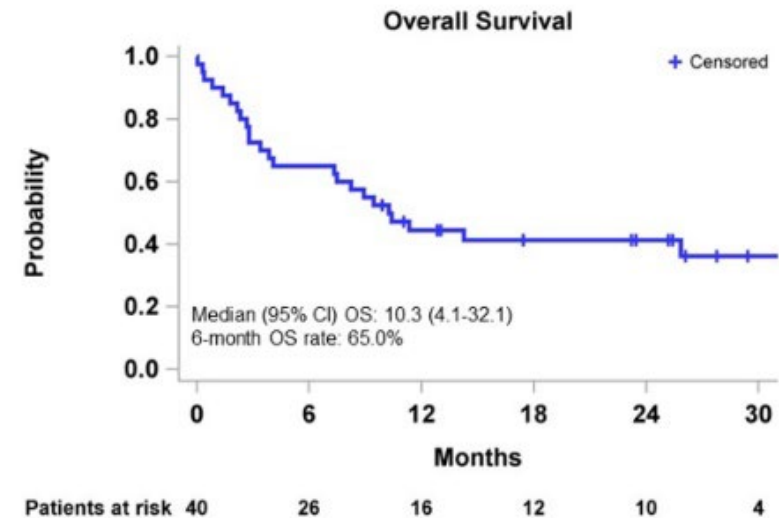
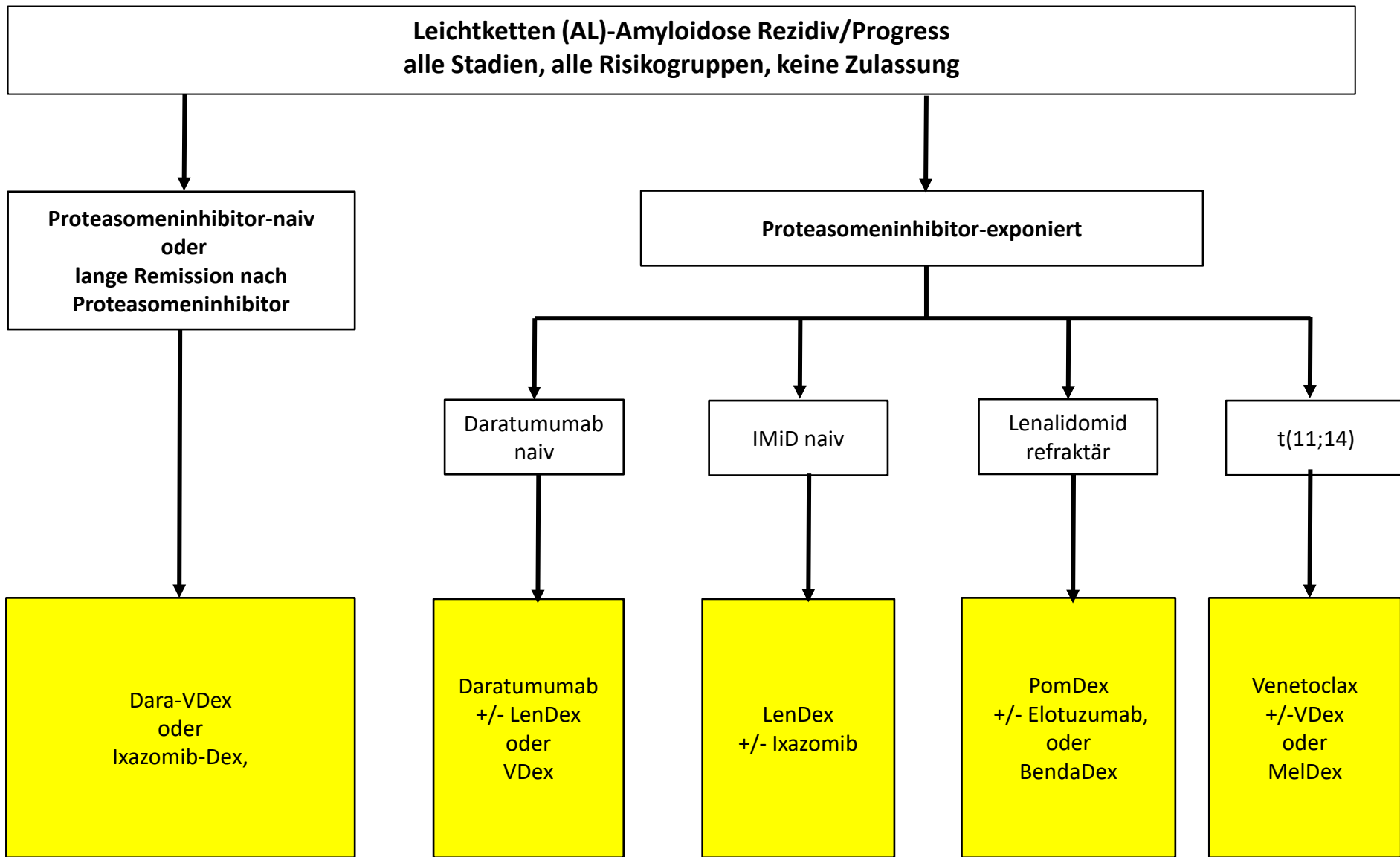


Figure. Overall Survival



EMN 22 trial of single agent dara
37.5% VGPR/CR rate at 3 mo



Venetoclax für Patienten mit t(11;14)

Mayo Clinic Studie

12 Patienten mit RR AL

t(11;14) positive	11 patients
t(11;14) negative	1 patient

CR/VGPR	88%
---------	-----

Europäische Studie

25 Patienten mit RR AL

t(11;14) positive	22 patients
t(11;14) negative	3 patient

CR/VGPR	70%
---------	-----

Multizentrische internationale Studie

44 Patienten mit RR AL

t(11;14) positive	31 patients
t(11;14) negative	11 patients

CR/VGPR	
t(11;14) positive	78%
t(11;14) negative	30%

Amyloidose bei B-Zell-Lymphomen

- v.a. M. Waldenström und Marginalzonen-Lymphom
- Wird häufig spät erkannt, da selten
- Kommt auch als lokale Ablagerung vor
- 2 Phänotypen: lymphatisch oder plasmazellulär dominierende Population als Ursache der pathol. Leichtketten Bildung
- Daher ausführliche KM- und Lymphknoten-Diagnostik vor Therapieeinleitung und Messung der freien LK im Serum
- Therapie:
- zB Rituxi-Benda
- R/R Patienten sind schwieriger zu behandeln

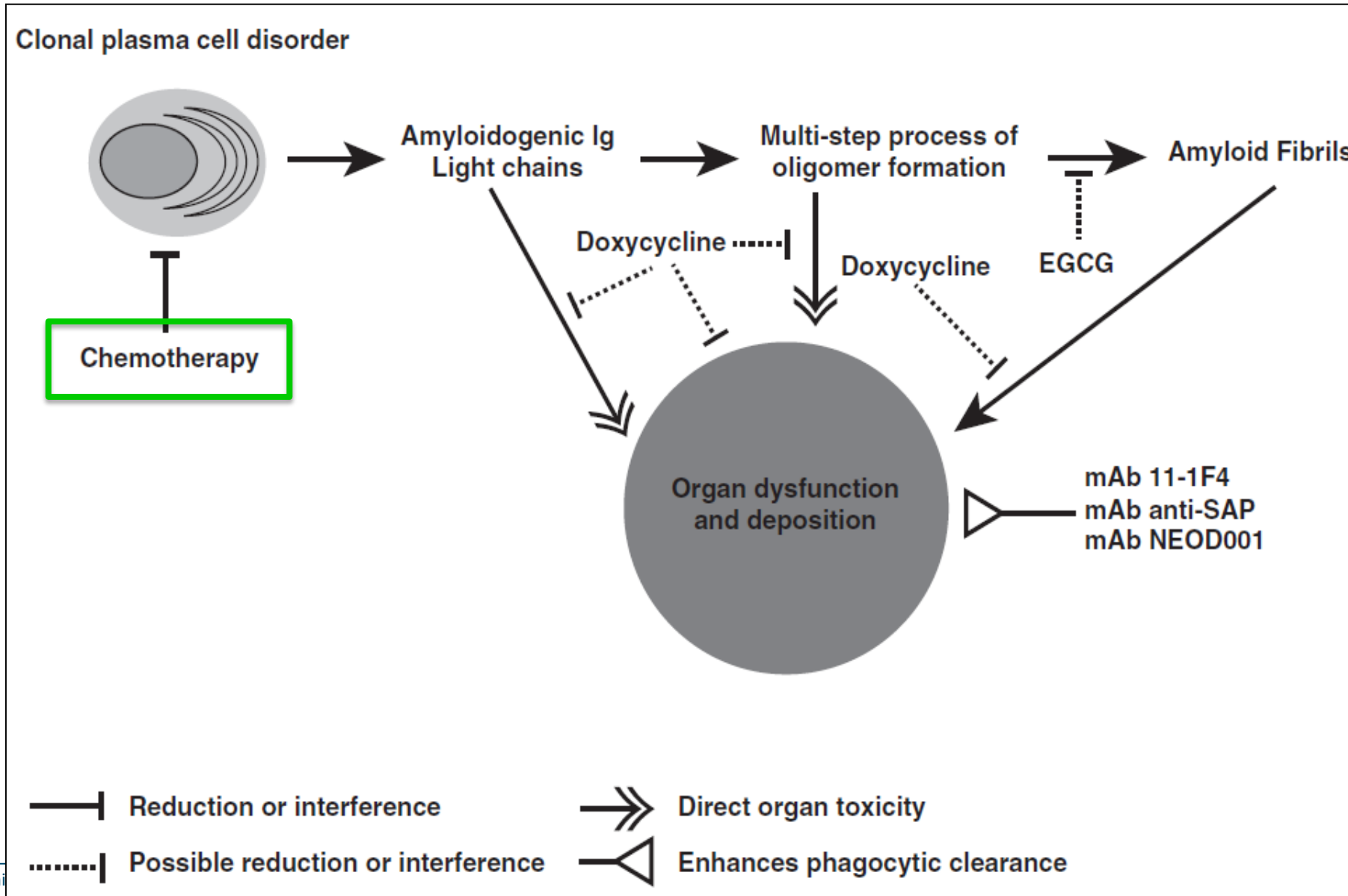
Supportive Therapie: Interdisziplinäre Zusammenarbeit

- Behandlung der Herzinsuffizienz: Trinkmengenbeschränkung und Gabe von Diuretika, ggf SGLT2-Inhibitoren
- Behandlung des nephrotischen Syndroms: Trinkmengenbeschränkung und Gabe von Diuretika
- Schmerztherapie bei PNP
- Ernährung
- Bei autonomer Neuropathie: Stützstrümpfe, Midodrin, Astonin H

Zusammenfassung Chemotherapie

- **1. Linie:** Dara CyBord (Dexa ggf. reduzieren, kein Bortezomib bei PNP); 6 Monate, dann Dara-Erhaltung
- Vor Beginn Rücksprache mit einem Amyloidose-Zentrum bzgl. Studien
- Bei jungen und fitten Patienten nach 2 Zyklen Indikation für Hochdosistherapie prüfen: Vorstellung in einem Zentrum
- Nach Abschluß der Therapie regelmäßige Messung der Aktivitätsparameter (Organansprechen tritt erst im Verlauf ein)
- **Rezidiv:** keine Zulassung, individuelle Empfehlung

Behandlung der Amyloidablagerung



Anti-Fibrillar Antibodies: CAEL-101

- **CAEL-101**

- Phase 1a/b: 27 pts, 63% zeigten Organansprechen
- Phase 2: CAEL-101 Dosis 1000 mg/m² mit CyBorD (+/- Dara)
 - Organansprechen nach 2-7 Monaten (Herz 15/19, Niere 9/9)

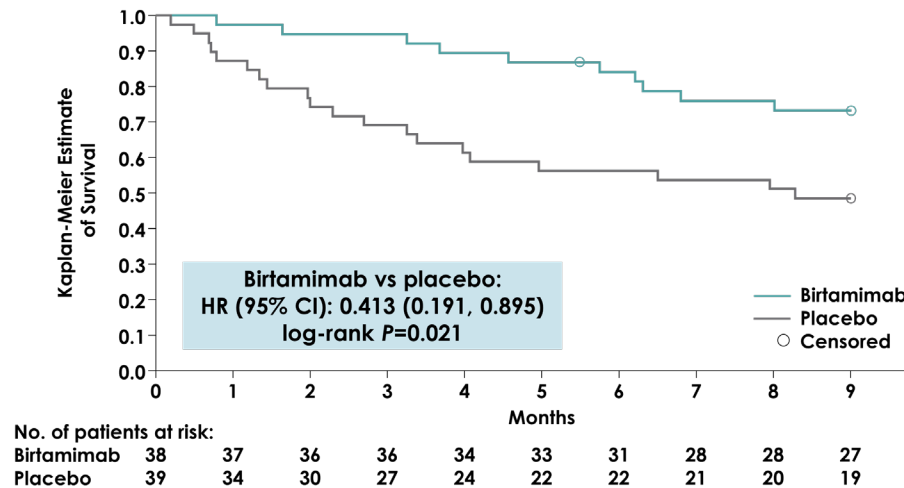
A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of CAEL-101 in Patients With Mayo Stage IIIa AL Amyloidosis (NCT04512235)

A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of CAEL-101 in Patients With Mayo Stage IIIb AL Amyloidosis (NCT04504825)

- **Birtamimab**

- die Phase 1-2 Studien zeigten Herz- und Nierenansprechen
- Negative Folgestudien (randomisiert, Phase II und III)

– In der Post-hoc Analyse: möglicher Nutzen bei fortgeschrittener Herzbeteiligung



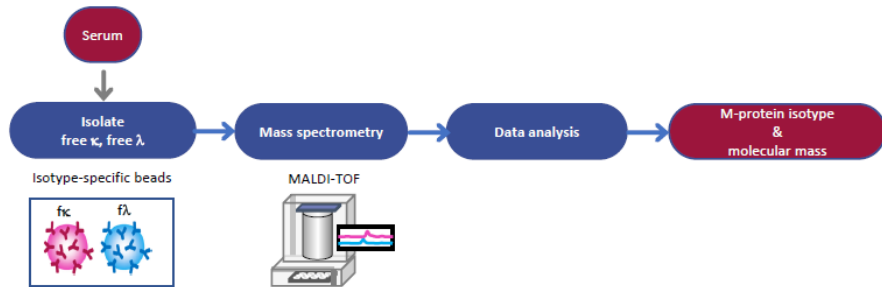
A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Birtamimab in Mayo Stage IV Patients With AL Amyloidosis (AFFIRM-AL) (NCT04973137)

Ausblick für Diagnostik und Therapie

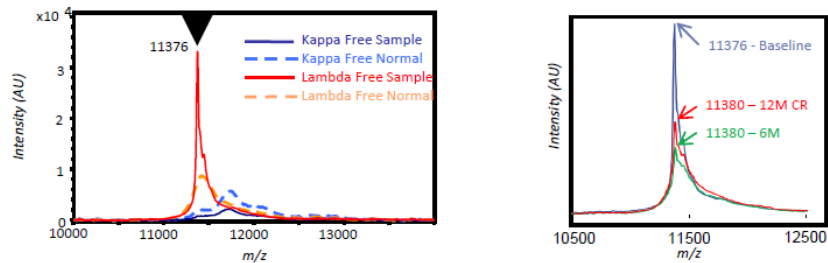
Verbesserte Remissionskriterien

The Utility of Free Light Chain Mass Spectrometry (FLC-MS), a Novel Method to Detect Low-Level Monoclonal FLC, to Predict Outcomes in AL Amyloidosis

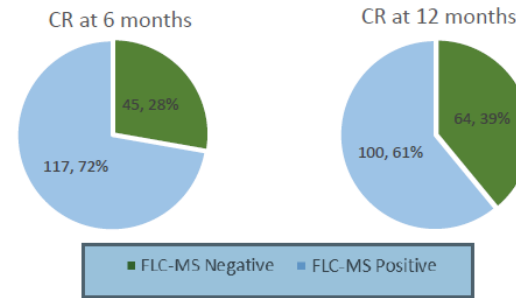
Abnormal FLC can be detected using a novel mass spectrometry-based assay based on the unique mass-to-charge ratio of the FLC



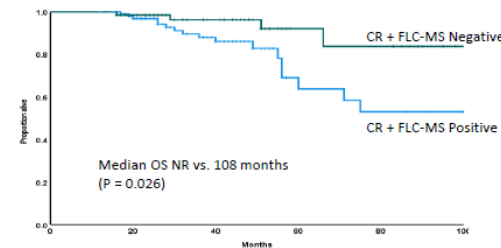
Abnormal free light chains (FLC), even at low levels, can drive systemic AL amyloidosis and can lead to organ dysfunction



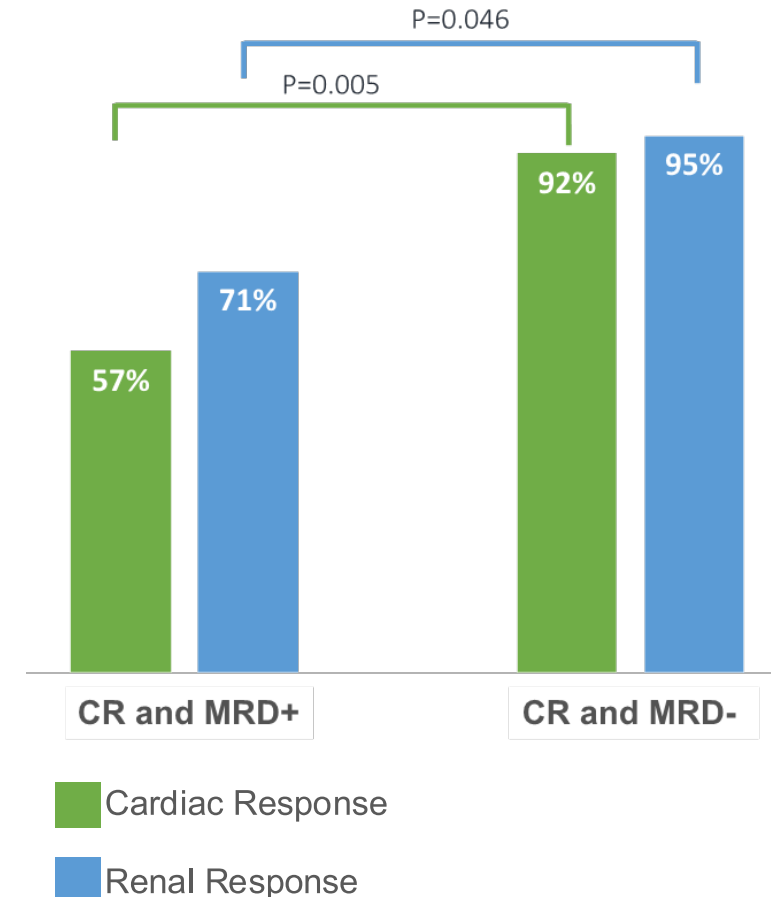
Only 30% of patients in a hematological complete response (CR) have no detectable FLC peak by FLC-MS



Patients with no detectable FLC by MS have markedly better organ response and overall survival



MRD FACS aus KM



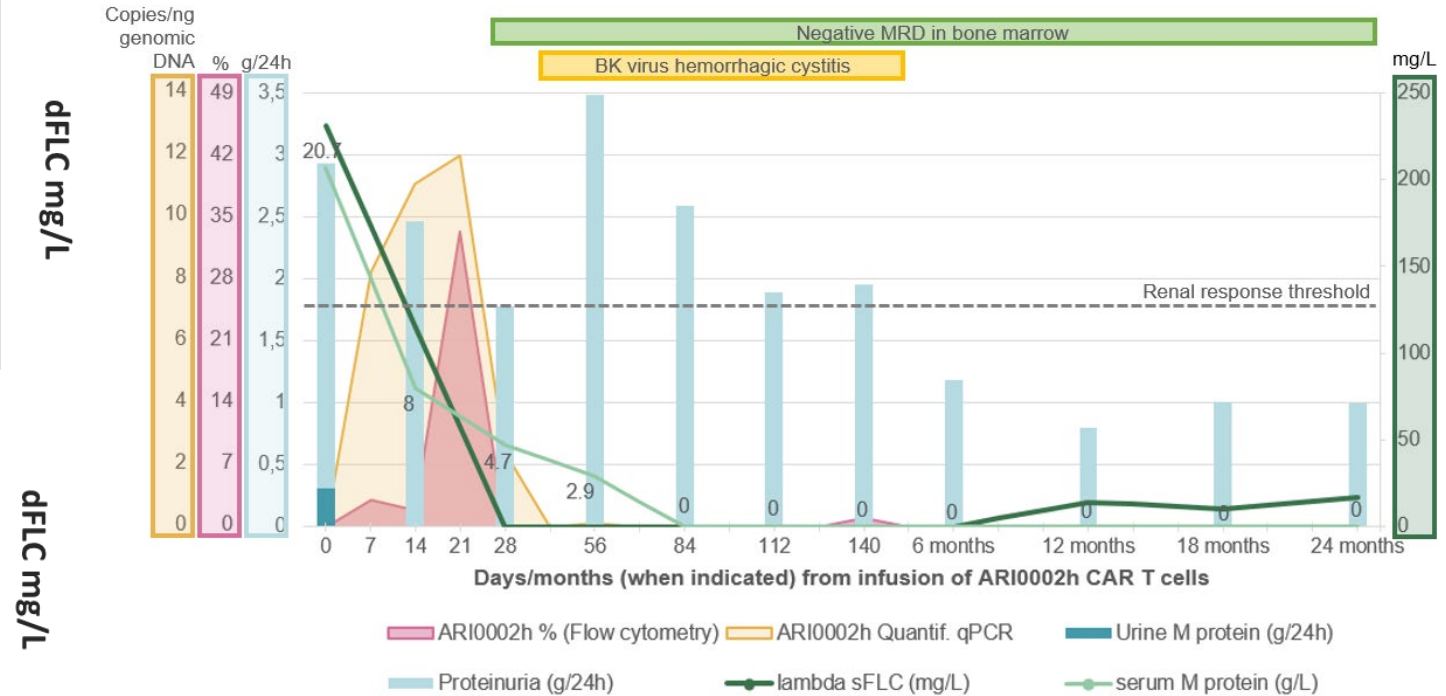
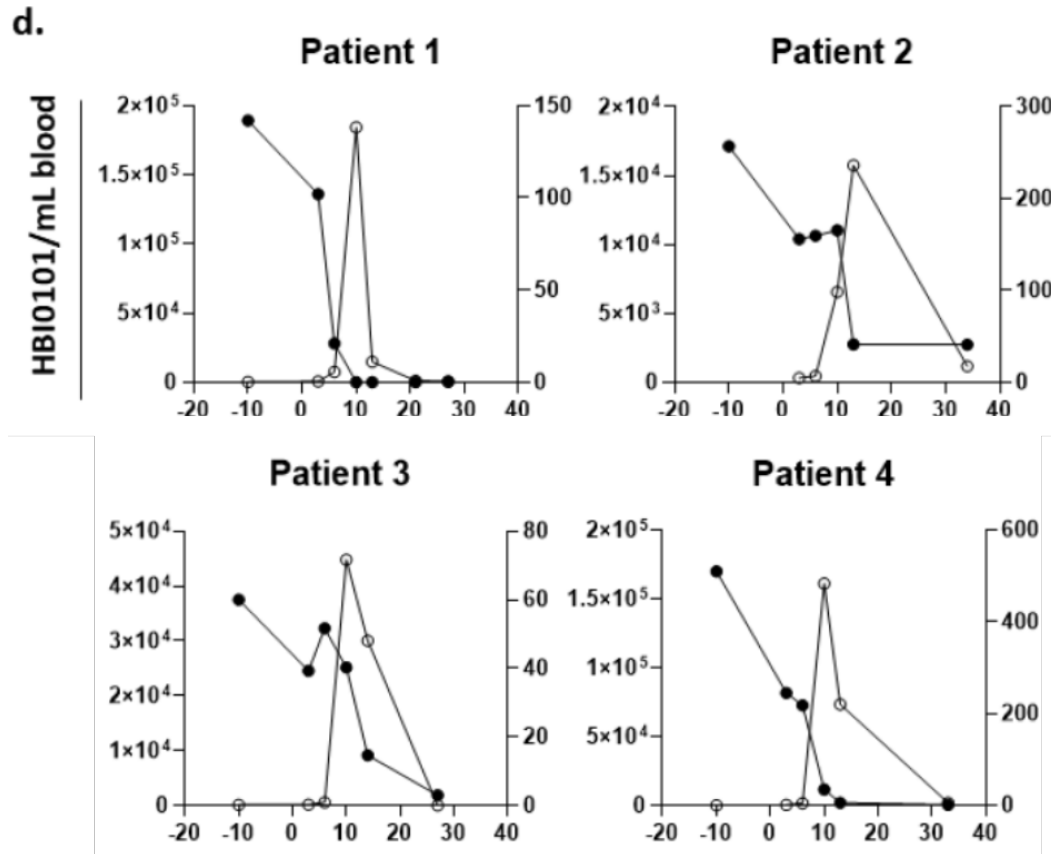
Conclusions: FLC-MS is a reliable method to detect monoclonal FLC in serum. Achieving FLC-MS negativity leads to significantly better organ responses and overall survival in systemic AL amyloidosis.

Bomsztyk et al. DOI: 10.xxxx/blood.2023xxxxxx

Blood
Visual
Abstract

CAR T-Zell-Therapie

Neue akademische BCMA-CAR T Zell-Produkte

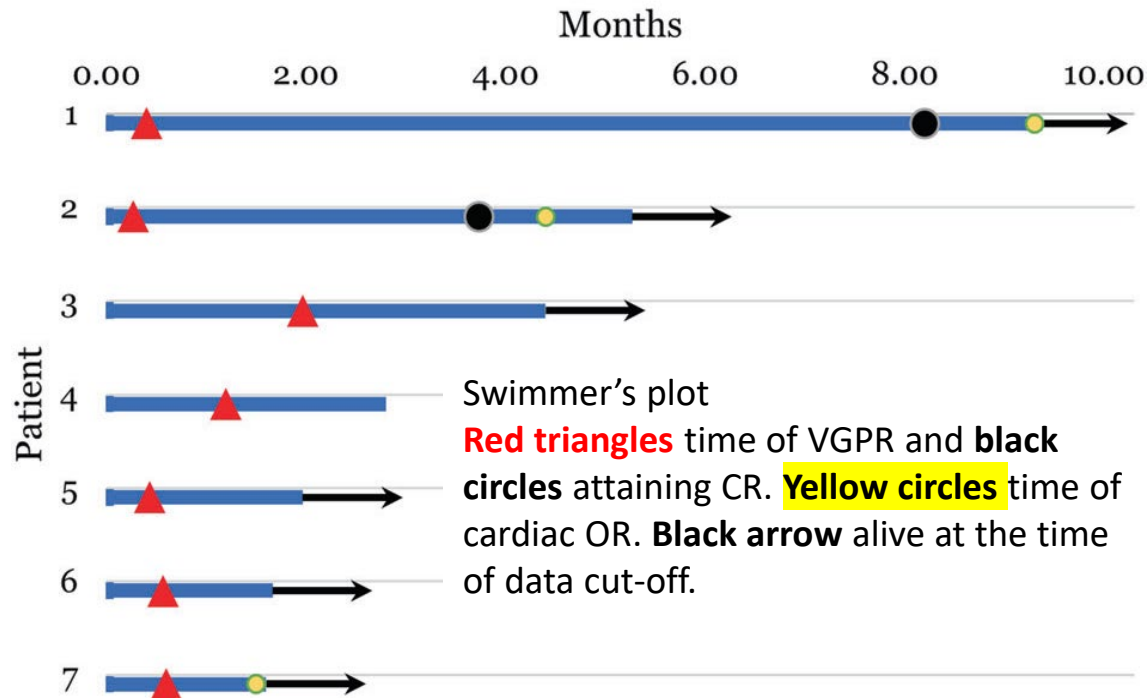


4/4 Patienten erreichten eine CR + Organresponse

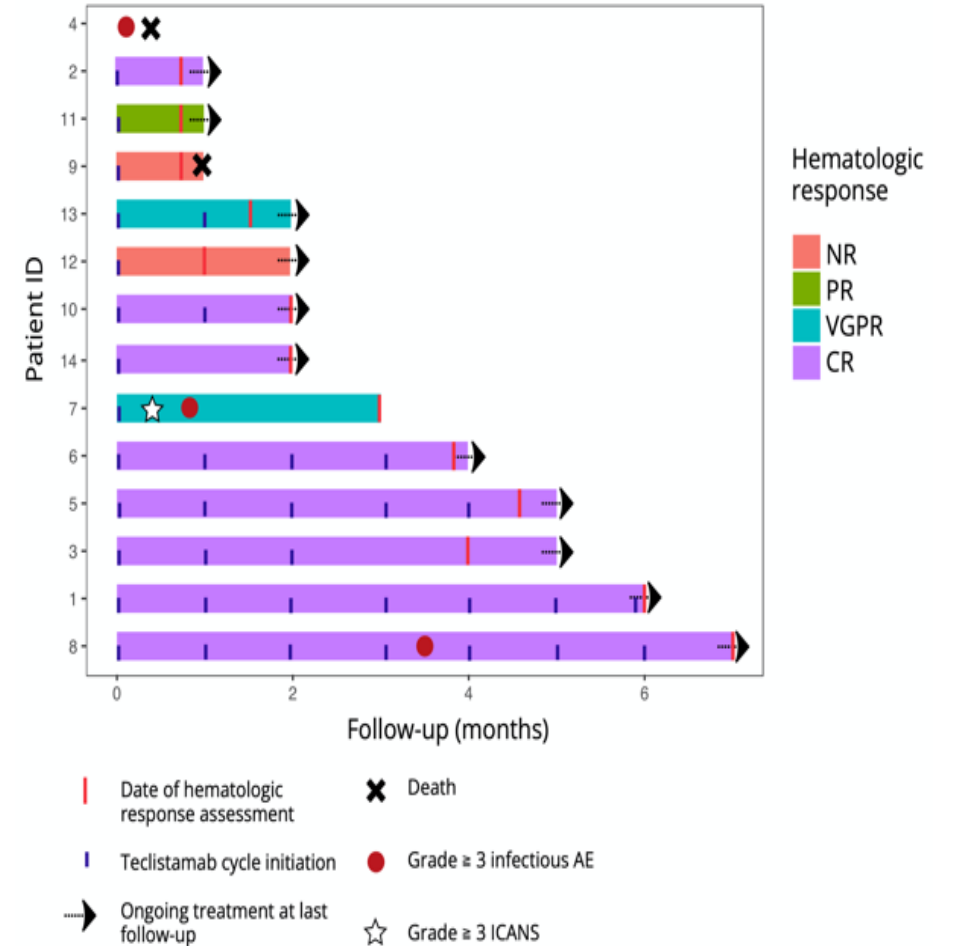
Ansprechen auf CAR-T kann lang-anhaltend sein

Bispezifische Antikörper

BCMA



7/7 Patienten erreichten eine VGPR/CR



8/14 Patienten erreichten eine CR

Zusammenfassung AL-Amyloidose

- Effektive Strategien zur **Früh-Diagnose** sind der Schlüssel, um die Früh-Mortalität zu verringern
- Prognose-Einschätzung mittels kardialer und renaler Biomarker sowie Nachweis der Translokation t(11;14)
- Chemotherapie weiterhin einzig kausale Therapie
 - Remission (dFLC) verbessert Organfunktionen, Lebensqualität und Überleben
 - Bispezifische AK und CAR-T-Zell Therapie sind hoffnungsvolle neue Therapieansätze für R/R Patienten
- Anti-Amyloid-Therapien werden in Studien geprüft

Frühdiagnose der AL-Amyloidose in der Hämatologie möglich

Bei Patienten mit

- MGUS oder smoldering myeloma
- Sekretorisch aktivem Lymphom (Waldenström, MZL)
 - **Albumin im Urin**
 - **NT-BNP im Plasma**
 - **Freie LK im Serum messen**

V.a., wenn sie noch nicht behandelt werden!

Kontakt

Amyloidosezentren und Ansprechpartner können auf der Homepage der DGAK gefunden werden:

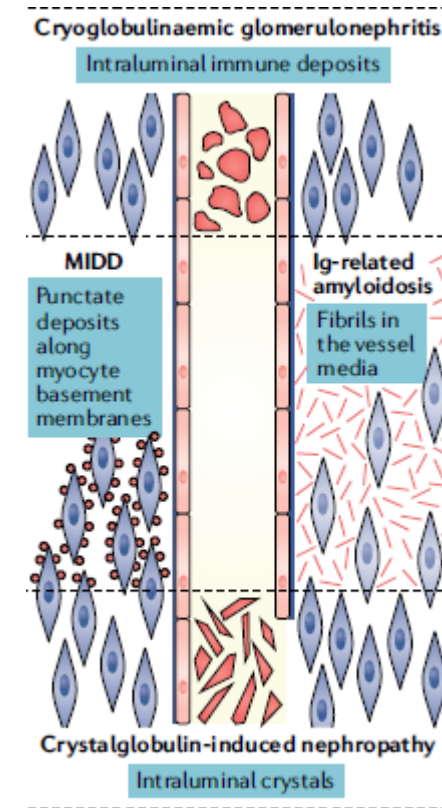
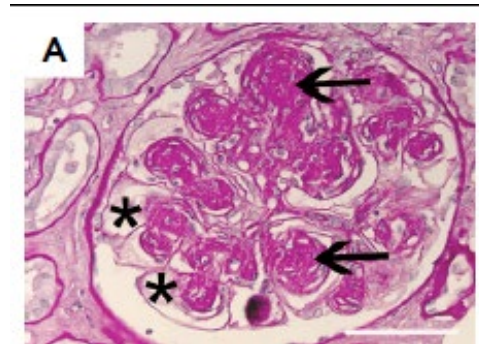
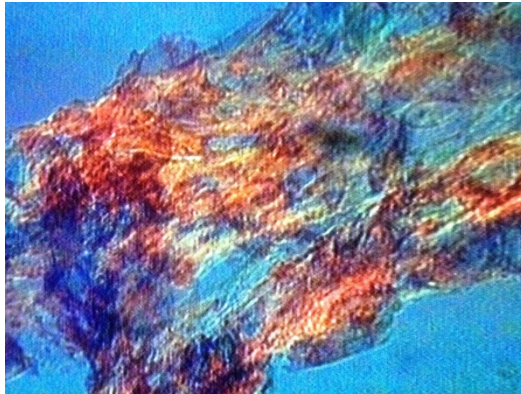
www.amyloid.de



Deutsche Gesellschaft
für Amyloid-Krankheiten

MGCS*

Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz Ein neuer Krankheitskomplex mit vielen Facetten



Danke für Ihre Aufmerksamkeit

