UNIVERSITÄTS KLINIKUM HEIDELBERG

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN Universitätsmedizin Heidelberg

AMYLOIDOSE ZENTRUM Universitätsklinikum Heidelberg

Amyloidose 2020

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

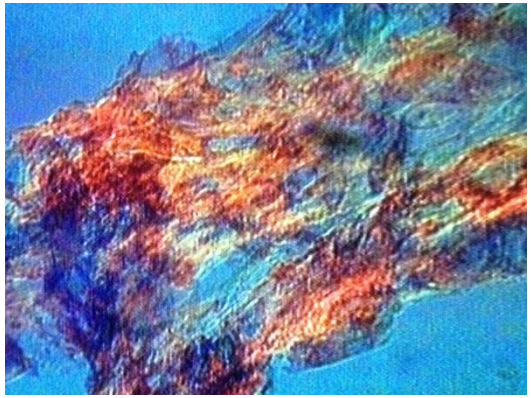
Online 04.12.20

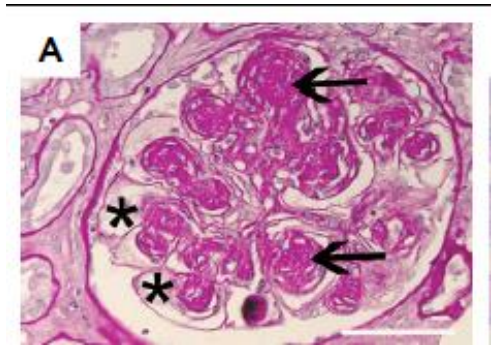
UK HD

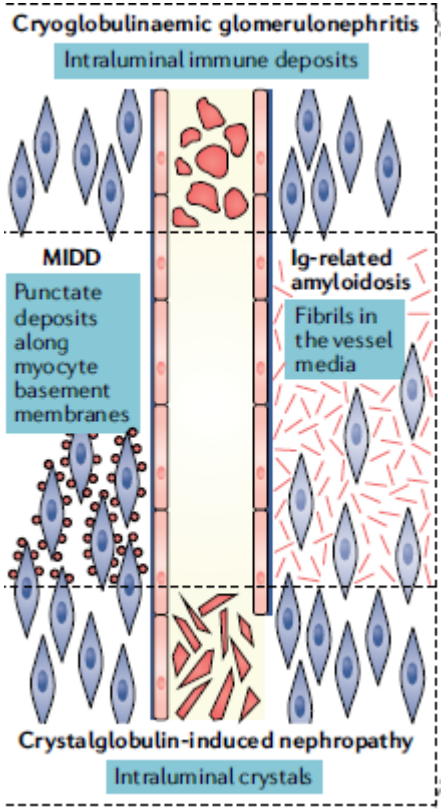
Potentielle Interessenskonflikte

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

MGCS
Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz
Ein neuer Krankheitskomplex mit vielen Facetten







MGCS, Definition und Bedeutung

Definition

- Systemische Erkrankungen,
- die in pathophysiologischem Zusammenhang zu einer monoklonalen Gammopathie (MG) stehen und
- schwere Organschäden (oft nur in einem Organ) hervorrufen.

Bedeutung

- Die Behandlung der MG kann zu einer Organfunktionserholung führen und damit die Prognose verbessern.

Häufigkeit monoklonaler Gammopathien und assoziierter B Zell Erkrankungen

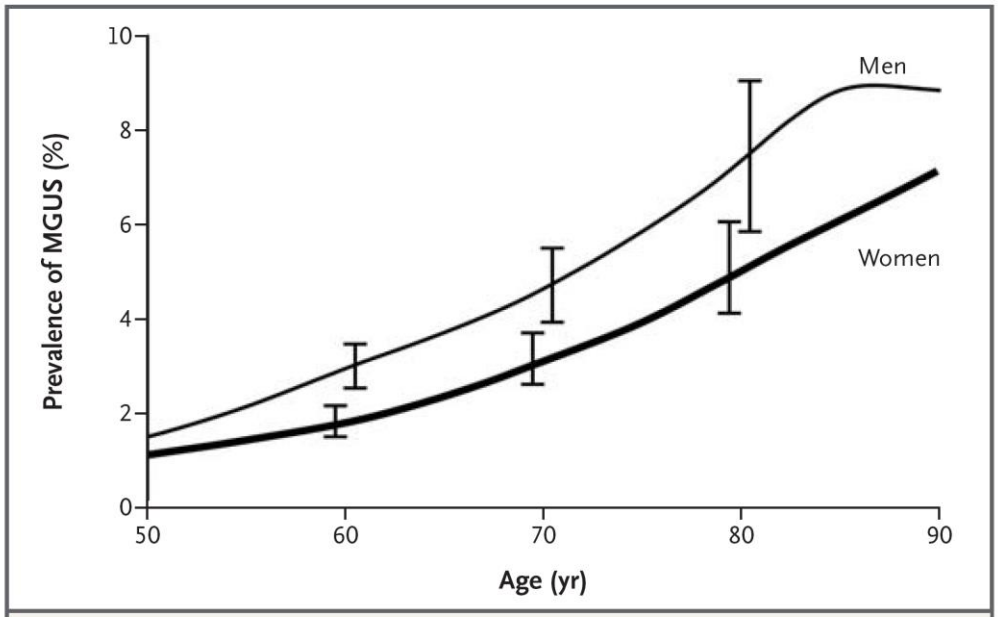
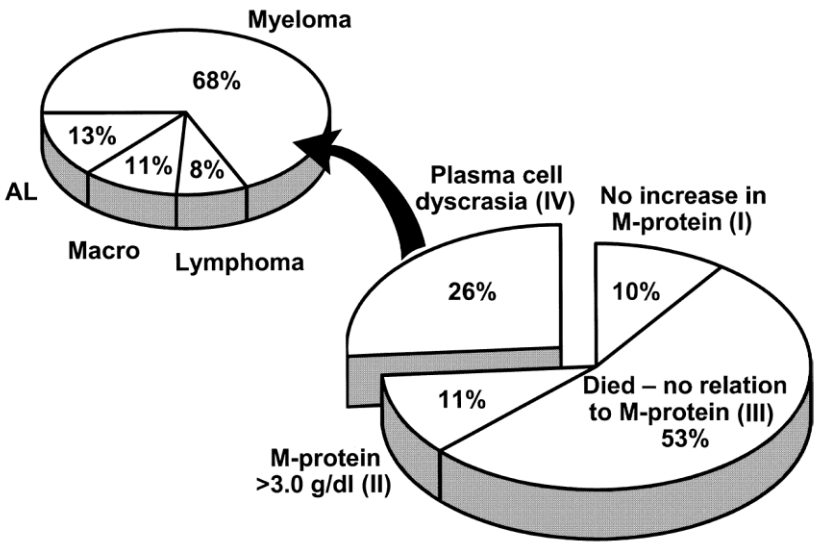
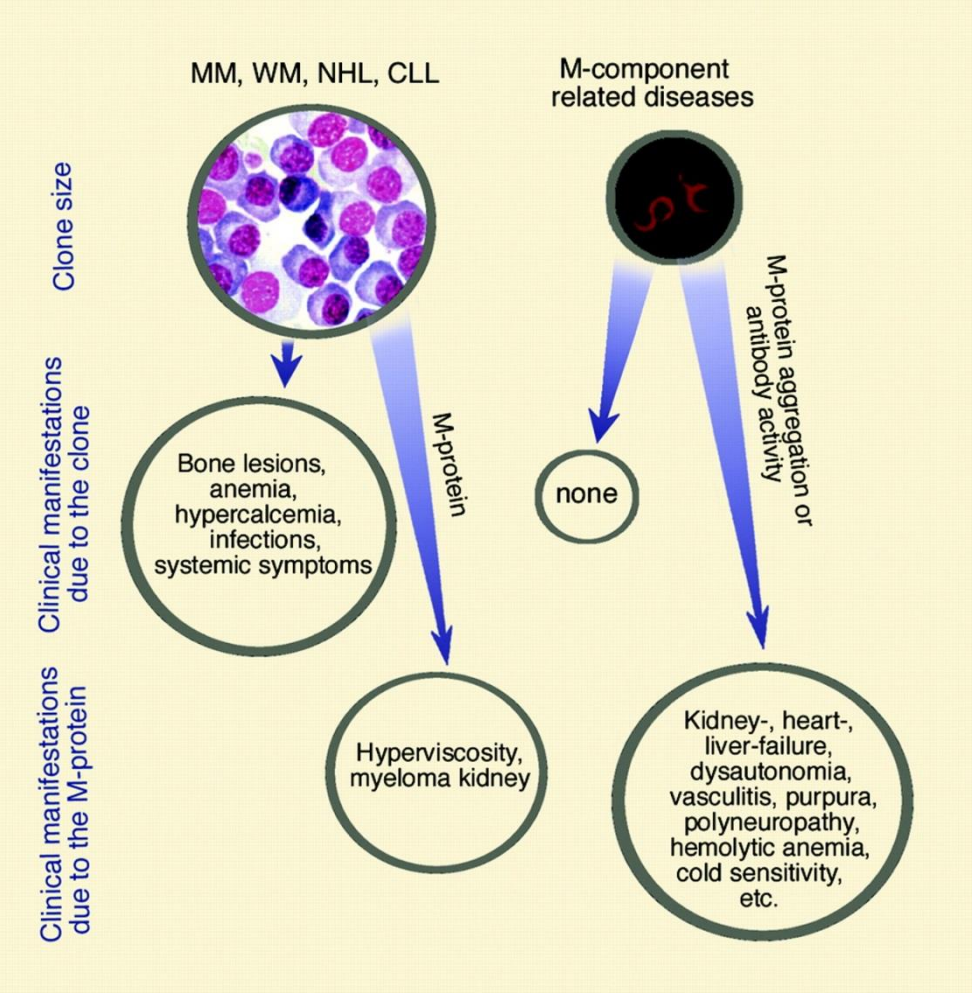


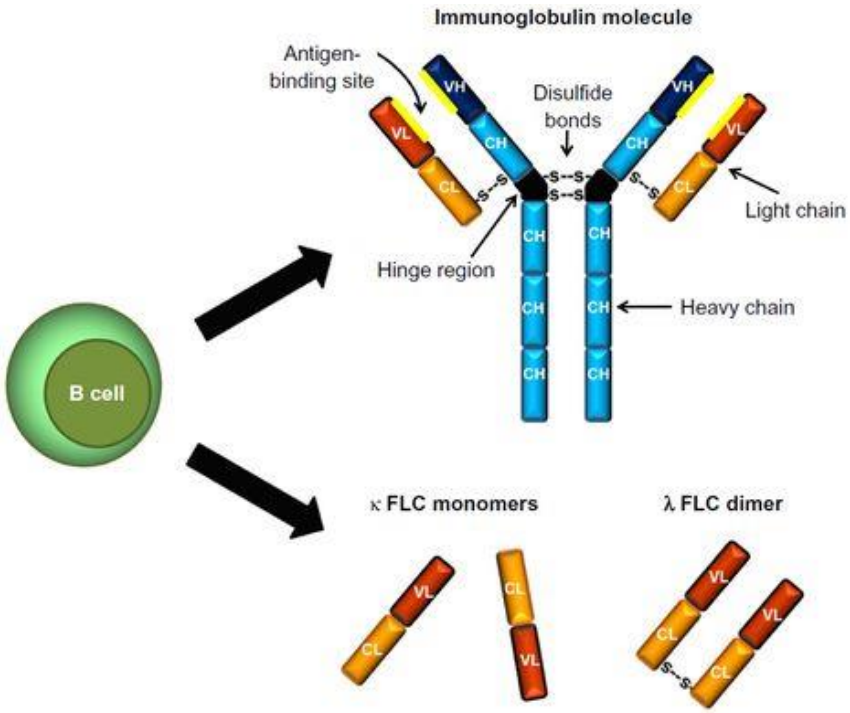
Figure 1. Prevalence of MGUS According to Age.
The I bars represent 95 percent confidence intervals. Years of age greater than 90 have been collapsed to 90 years of age.



Kyle et al., 2003 und 2006
Dispenzieri et al., *Lancet* 2010

„Dangerous small B cell clones“



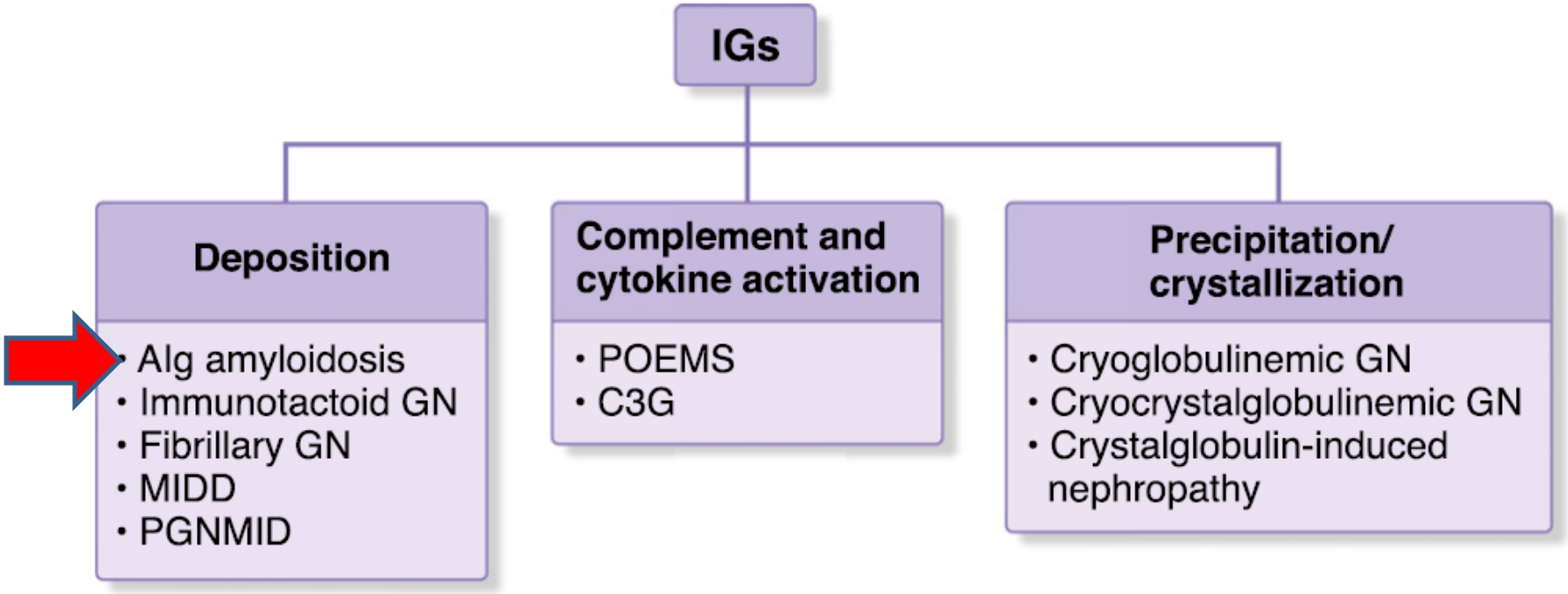


Decoratingspecial.com

Merlini und Stones, *Blood* **2006**

MGRS
Monkolonale Gammopathie Renaler Signifikanz

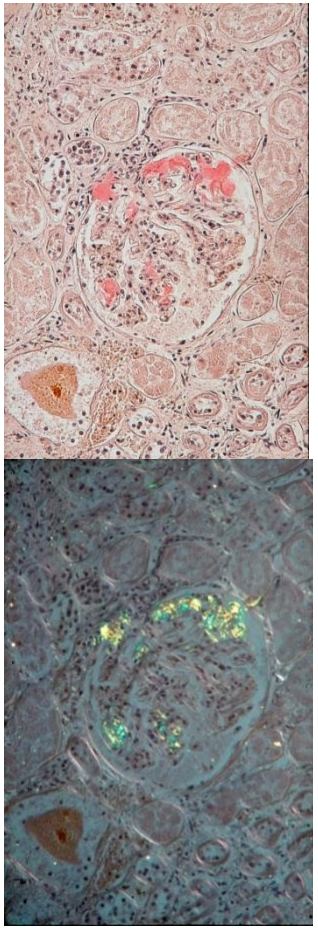
- Summiert alle Nierenerkrankungen, die pathophysiologisch mit MG zusammenhängen



Leung et al., *Nature Reviews Nephrology* 2019

Systemische Amyloidosen

- Proteinablagerung
- Sehr selten
- Führt zur Organfunktionsstörung
- AL Amyloidose ist kein multiples Myelom
- Differentialdiagnose
- Biomarker
- Prognose
- Studien
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit



Patho, Uni HD

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

Modifiziert nach Benson et al. *Amyloid* 2020

Systemische Amyloidosen mit Nierenbeteiligung

- Monoklonale Gammopathie Renaler Signifikanz (MGRS)

  Leichtketten (AL-) Amyloidose

- Inflammation

  Serum-Amyloid-A (SAA-) Amyloidose

- Hereditär

  Fibrinogen-alpha (Fib-alpha-) Amyloidose

  Apolipoprotein A1/A2 (ApoA1/2-) Amyloidose

  Transthyretin (hATTR-) Amyloidose

  Lysozym (ALys-) Amyloidose

- Leucocyte-chemotactic Factor-2 (Alect-2)-Amyloidose

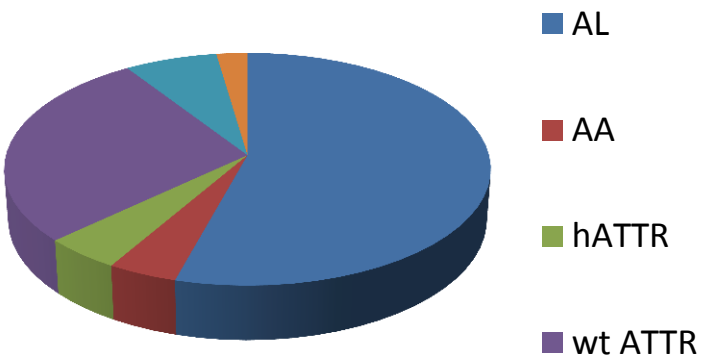
Epidemiologie

Amyloidosen sind sehr selten

- GB Studie 2013 (Pinney et al.; aus Todesbescheinigungen):
  - 8 ED / 1 Mio EW (hiervon 65% AL, 18% AA, 7% wtTTR, 10% hATTR)
- Mayo Clinic 1992 (Kyle et al.)
  - AL: ca. 10 ED / Jahr / 1 Mio EW
- AA: weltweit sehr unterschiedlich
  - Häufig, wo chronische Entzündungen nicht effektiv behandelt werden können
  - Selten(er werdend) in industrialisierten Ländern

Amyloidose-Register ab Januar 2018

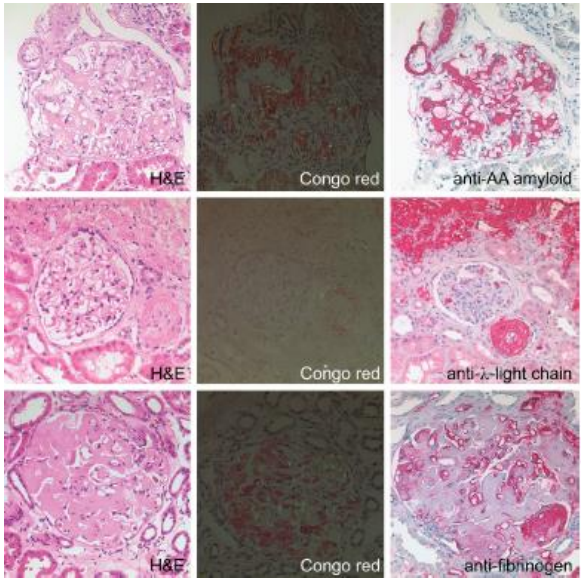
- Bisher 1800 Patienten eingeschlossen
- Zwischenauswertung nach 500 Patienten



Diagnosestellung

Biopsien

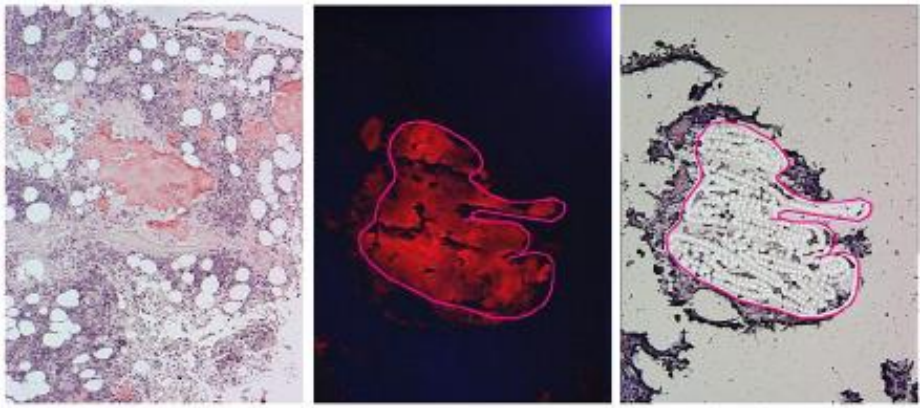
- Bioptische Sicherung obligat (außer wt-ATTR):
  - Kongo-Rot und Polarisation
  - Amyloidtypisierung mittels Immunhistologie



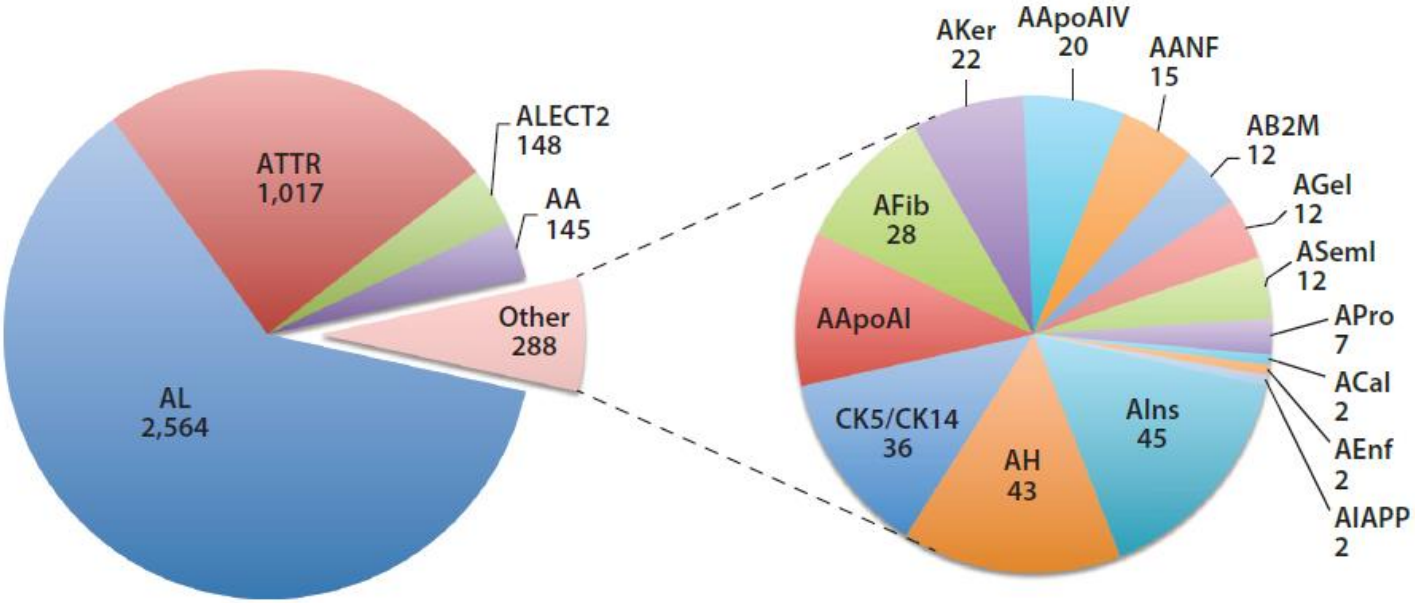
- <u>Screening-Biopsien</u>
  - Subcutanes Fett — Sensitivität (AL) — 80-90%
  - Tiefe Rectumbiopsie — 40-80%
  - Knochenmarkbiopsie — 60%
- <u>Symptomatisches Organ ggf. erst danach biopsieren</u>

Hutten et al. *Virchows Arch* 2009

Massenspektroskopie nach „laser dissection“

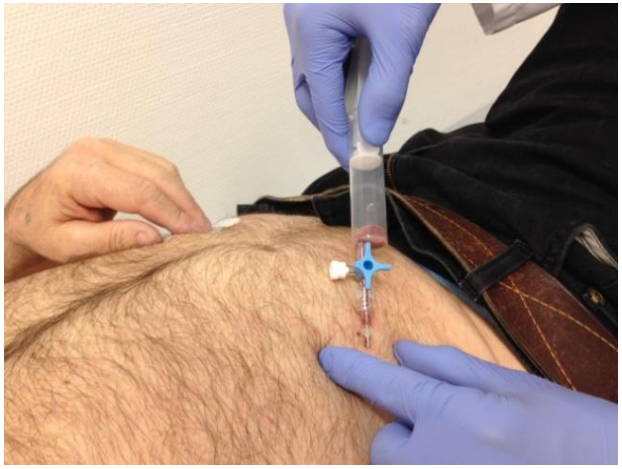


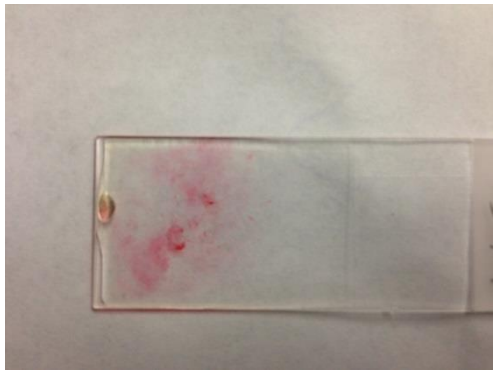
„Sehr hohe Spezifität und Sensitivität“

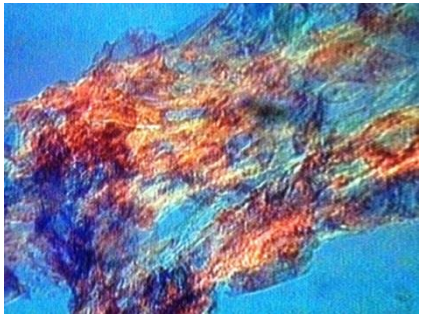


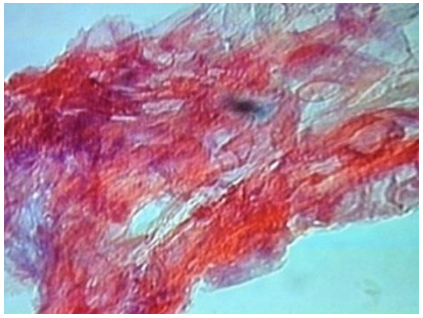
Vrana et al., *Blood* 2009, Dogan et al., *Annurev Pathol* 2016

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%

Christoph Kimmich, Univ. Heidelberg

Therapie-Prinzipien bei allen Amyloidosen

- **Produktion amyloid-bildender Proteine reduzieren**
  - Chemotherapie
  - Leber-Transplantation / siRNA, anti-sense (Inotersen, Patisiran)
  - Anti-entzündliche Behandlung

- **Protein-Fehl-Faltung und- Ablagerung verhindern**
  - Tafamidis, Diflunisal
  - EGCG
  - Antikörper gegen Amyloid (-Vorläufer)
  - Doxycyclin

- **Symptomatische Therapie**
  - Herz- und Nieren-Transplantation
  - Diuretika / Schmerztherapie / Ernährungsberatung / Ursofalk / Astonin usw.

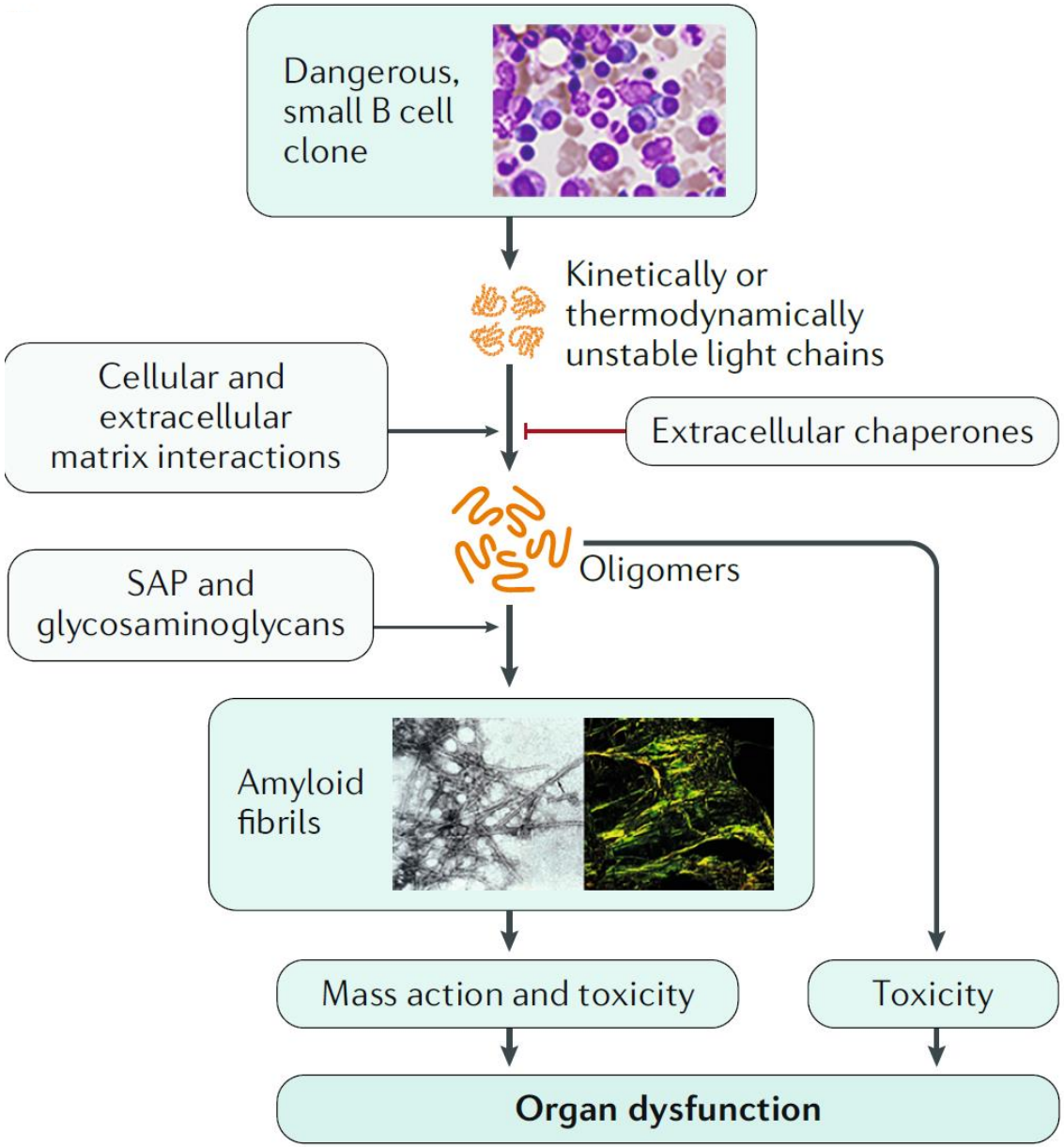
AL-Amyloidose

Systemische AL-Amyloidose

- Sehr 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: lambda : kappa = 3 : 1, häufig keine klonale schwere Kette nachweisbar

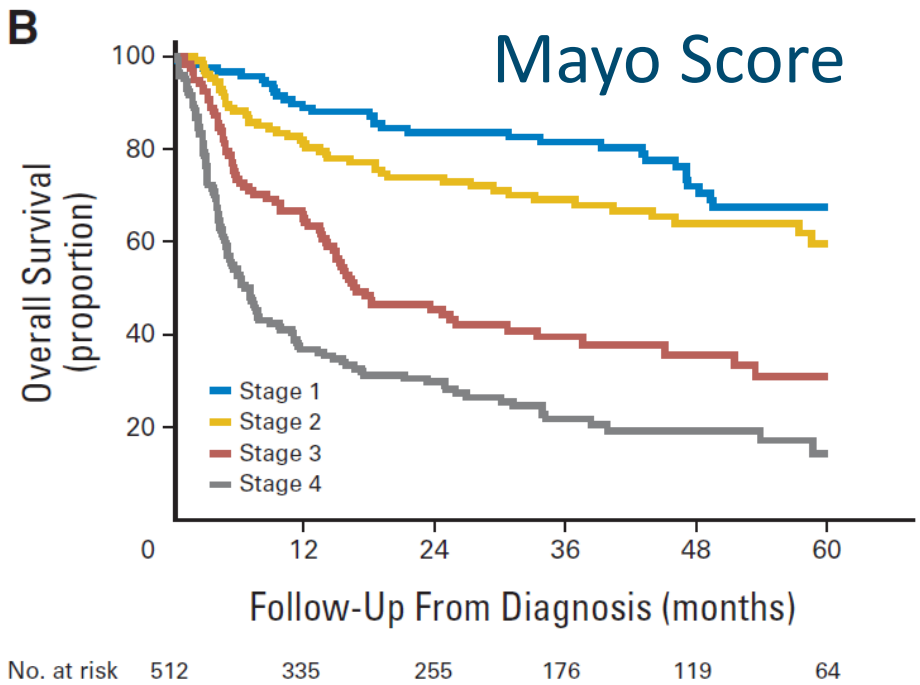
Pathogenese

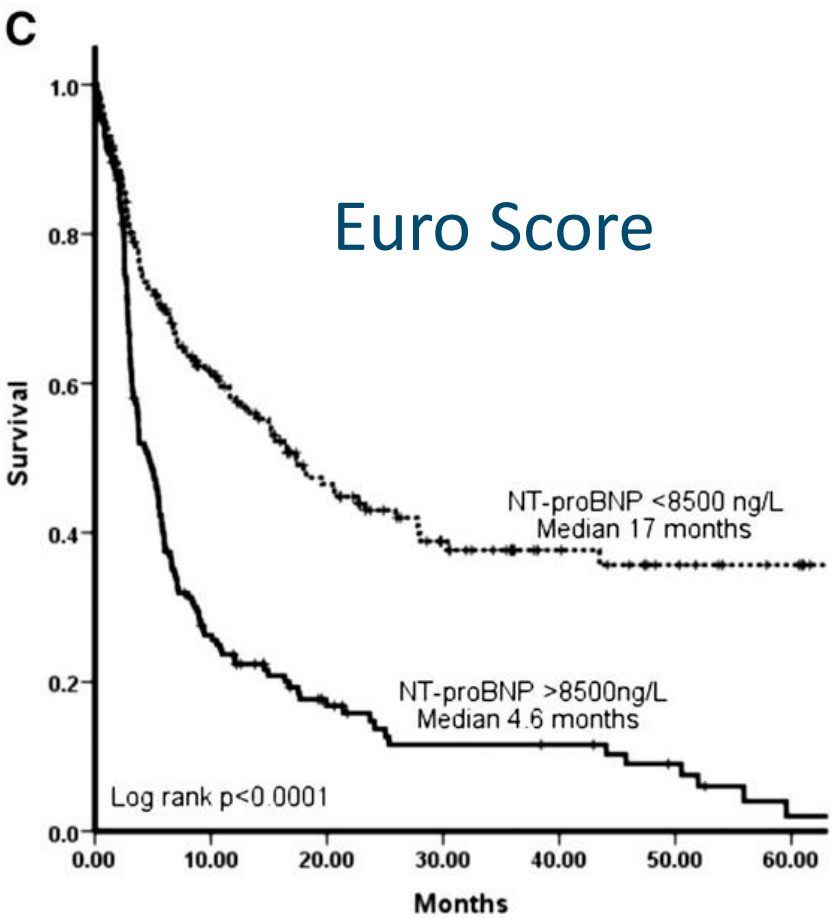


Merlini et al. *Nature Primers* 2018

Prognose

Herzamyloidose





dFLC >180 mg/l
NT-BNP > 1800 ng/l
cTNT > 0,025 ug/l

Kumar et al., *JCO* 2012

Wechalekar et al. *Blood*, 2013

Prognose bei AL Amyloidose der Niere

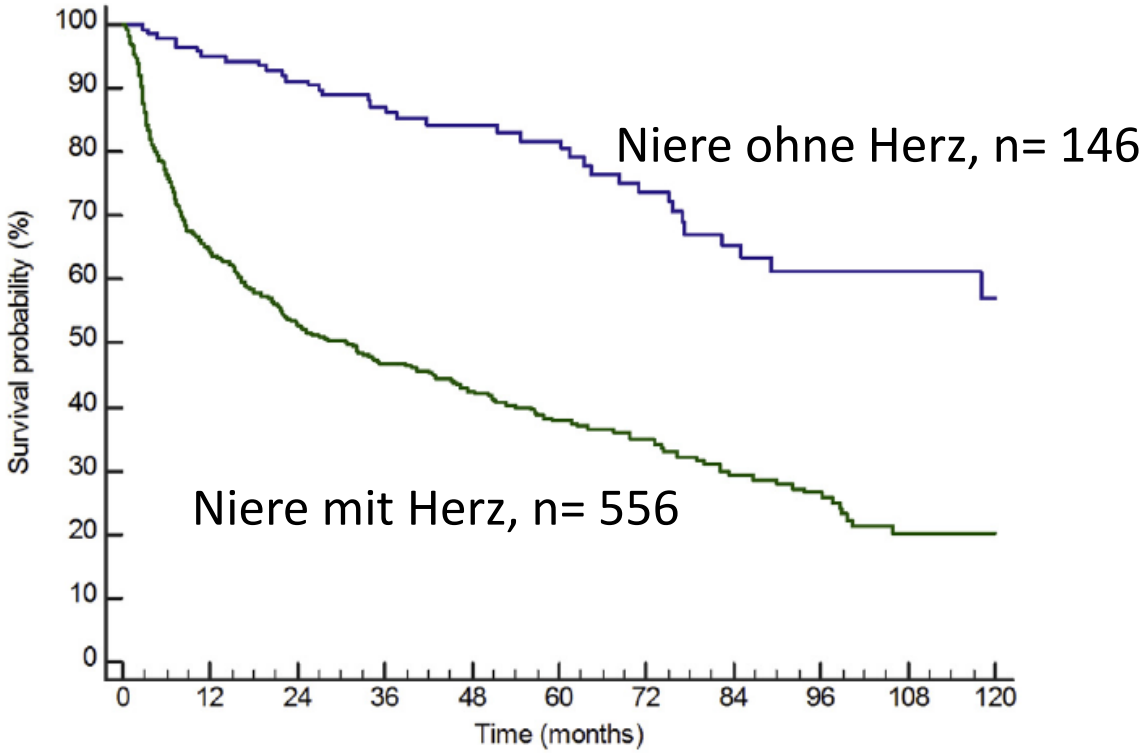


Figure 2. Survival of 702 patients with renal light chain amyloidosis according to the presence of heart involvement ($P < 0.001$). Blue line: 146 patients with kidney involvement without heart involvement, median survival not reached. Green line: 556 patients with kidney and heart involvement, median survival 31 months.

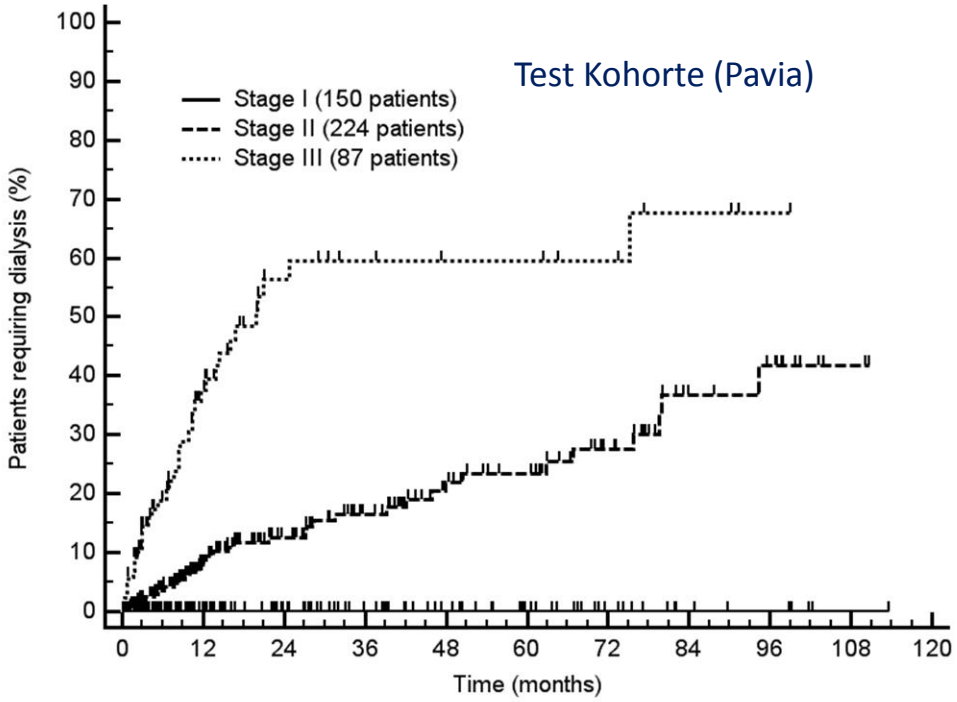
Milani et al. *KI Int Reports* 2017

Prognose - Nierenversagen

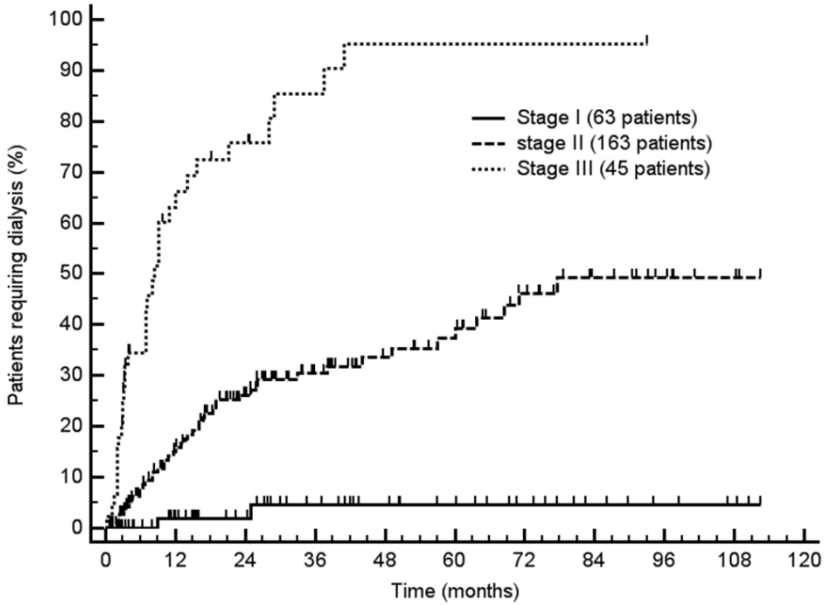
Definition von Risikofaktoren bei Diagnose

Stage I: Proteinurie ≤ 5g/24h und eGFR ≥ 50 mL/min
Stage II: Proteinurie > 5g/24h oder eGFR < 50 mL/min
Stage III: Proteinurie > 5g/24h und eGFR < 50 mL/min

Test Kohorte (Pavia)

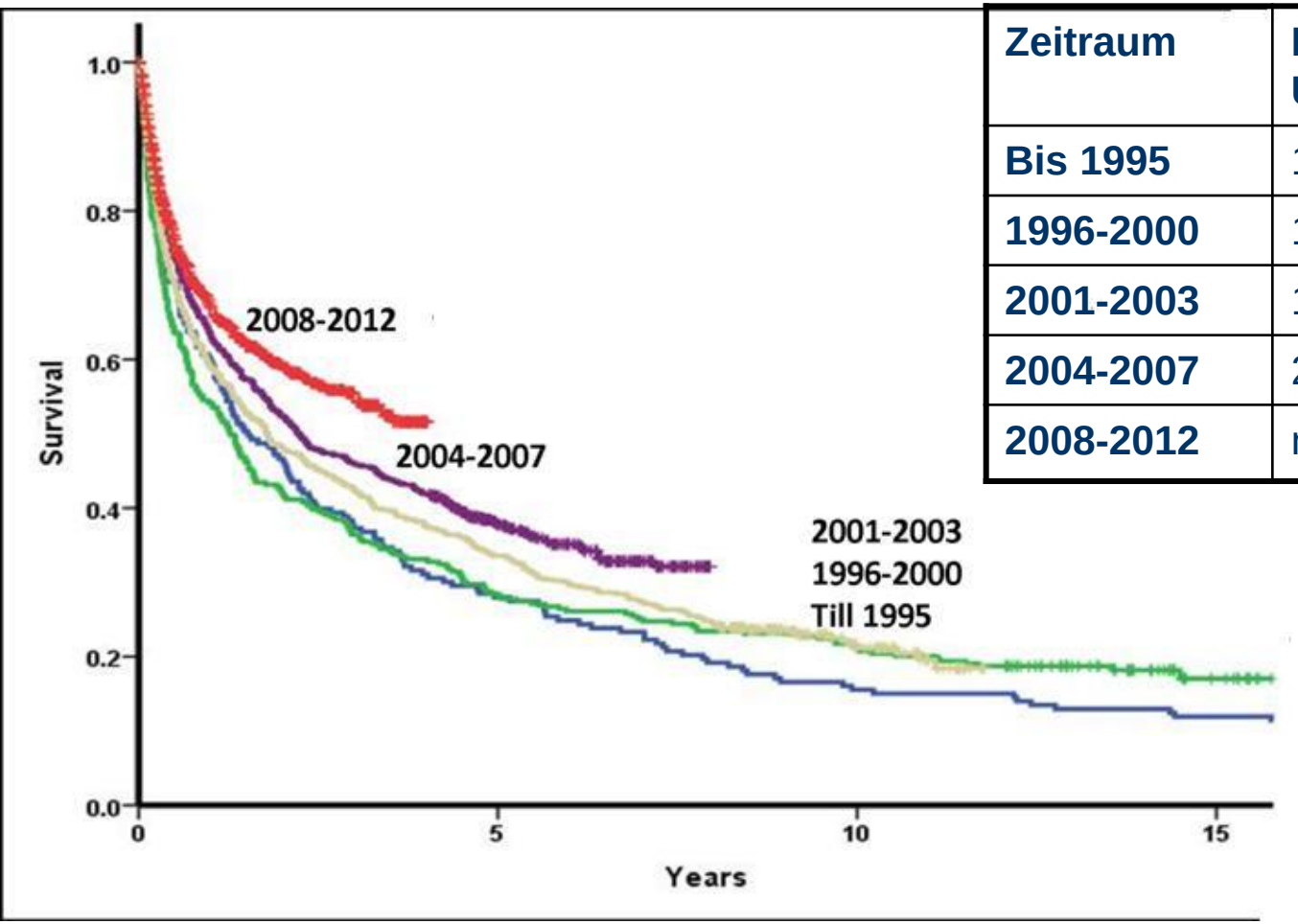


Validierung Kohorte (Heidelberg)



Palladini et al. , *Blood* 2014

Verbesserung der Prognose seit 1995



Zeitraum	Medianes Überleben	4-Jahres - Überleben
Bis 1995	1,5 Jahre	28%
1996-2000	1,4 Jahre	28%
2001-2003	1,7 Jahre	34%
2004-2007	2,2 Jahre	38%
2008-2012	n.e.	52%

Wechalekar et al, *Lancet* 2016

Frühdiagnose der AL Amyloidose beim Hämatologen (und Nephrologen?) möglich

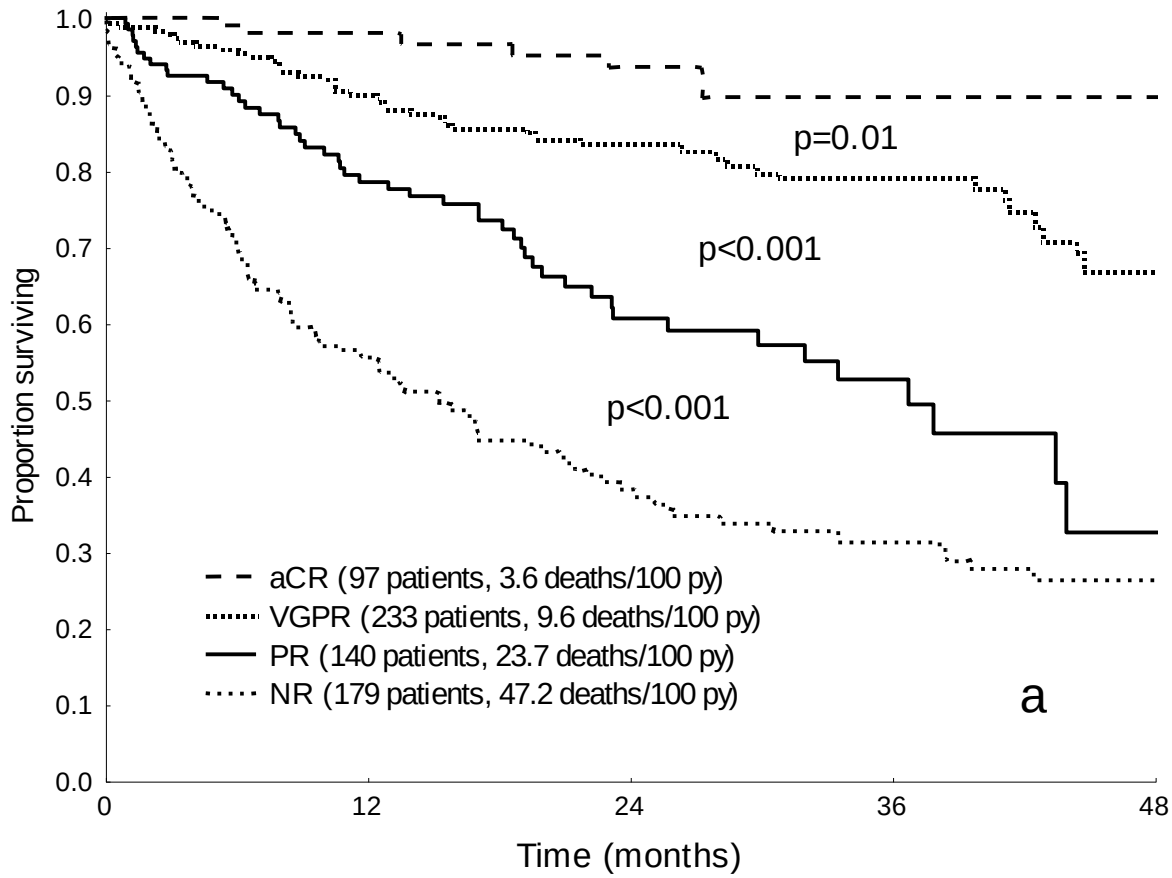
- Patienten mit monoklonaler Gammopathie oder smoldering Myelom oder M. Waldenström (die nicht behandelt werden)
  - Albumin im Urin
  - NT-ProBNP im Plasma

- Patienten mit MG und Proteinurie =>

Wann ist der richtige Zeitpunkt für eine Nieren Bx?

Therapie

Einfluss der hämatologischen Remission auf das Überleben



aCR = IFE neg. und normale FLC Ratio

VGPR = dFLC < 40 mg/l

PR = dFLC < 50%

Palladini et al. *JCO* 2013

Risiko-adaptierte Therapie 2020

Low-risk patients, eligible for ASCT (~20% of patients)

- Age <70 years
- ECOG PS <2
- NT-proBNP <5000 ng/L
- cTnT <60 ng/L
- Left ventricular EF >45%
- NYHA class <III
- Systolic blood pressure ≥100 mmHg
- eGFR >50 mL/min per 1.73 m^2 unless on dialysis
- Bilirubin >2 mg/dL
- DLCO >50%

Assess relevant comorbidities

Intermediate-risk patients, ineligible for ASCT, cardiac stage I-IIIa (~60% of patients)

Assess presence of potentially reversible contraindication to ASCT and relevant comorbidities

High-risk patients (~20% of patients)

- Cardiac stage IIIb
- NYHA class III of IV
- ECOG PS = 4

Assess relevant comorbidities

Intensive monitoring during therapy

- Start with reduced doses and escalate if well tolerated

or

- Sequentially introduce therapeutic agents

Consider bortezomib-based induction therapy if

- BMPC >10%
- or foreseeable delay before ASCT
- and no contraindications to bortezomib

High rates of deep and durable hematologic responses can be achieved with bortezomib-based therapy alone

ASCT (melphalan 200 mg/m^2)

Consider bortezomib-based "consolidation" therapy if

- <VGPR/CR
- and no contraindications to bortezomib

CyBorD + daratumumab if accessible

If daratumumab is not accessible, consider:

- **CyBorD**. Preferred in patients with potentially reversible contraindications to ASCT and in those with eGFR <30 mL/min per 1.73 m^2. Less effective in patients whose clonal PC harbor the t(11;14)
- **BMDex**. Potentially overcomes the effects of both t(11;14) and gain 1(q21)
- **MDex, LMDex, CLD.** Useful in patients with contraindication to bortezomib

Options currently being evaluated and awaiting more data:

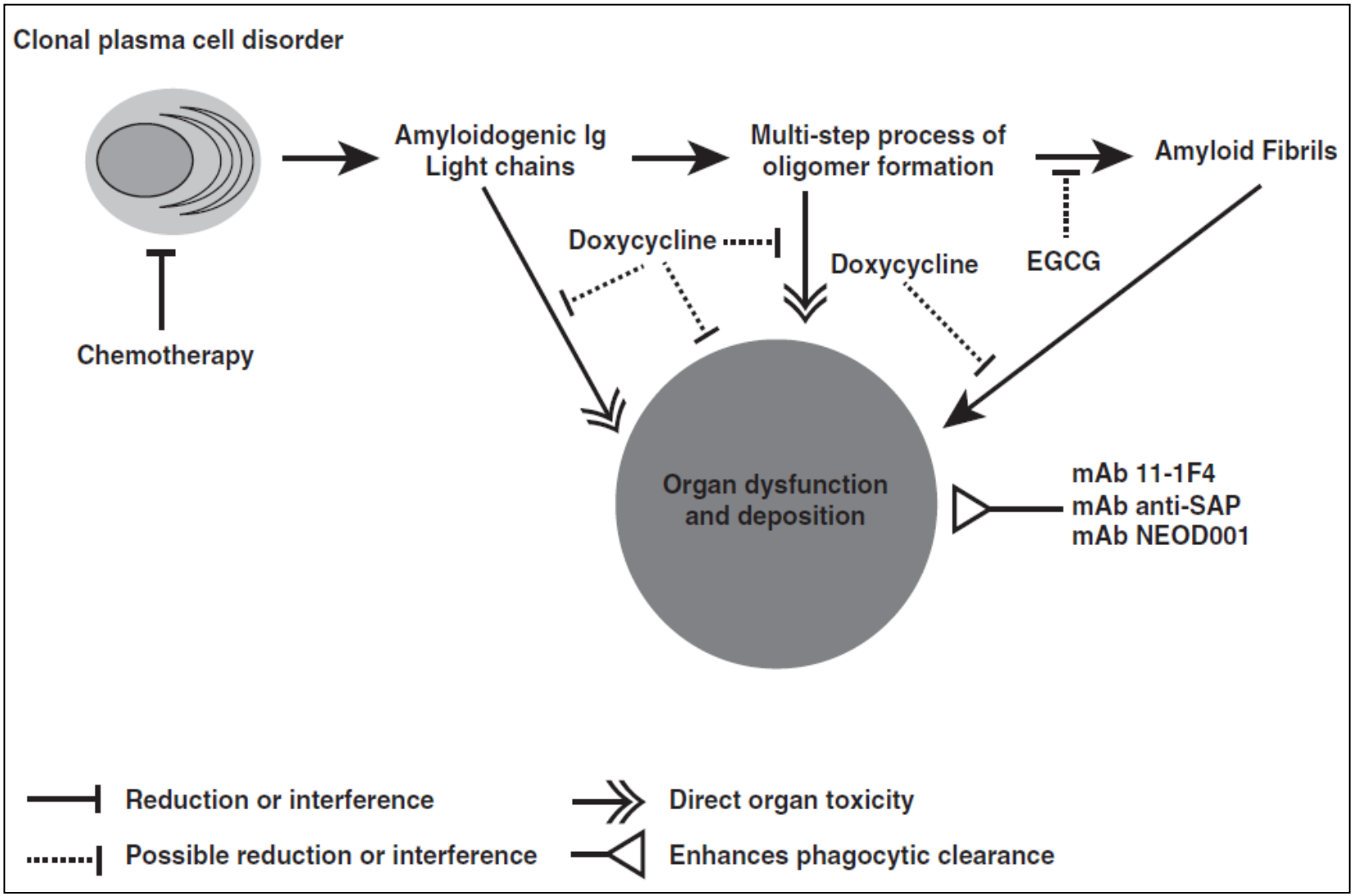
- Carfilzomib in patients with peripheral neuropathy without relevant heart involvement
- Venetoclax in patients with t(11;14)

Giovanni Palladini,Paolo Milani,Giampaolo Merlini, Management of AL amyloidosis in 2020. Blood. 2020

Copyright © 2020 American Society of Hematology

American Society of Hematology
Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

Therapeutische Angriffspunkte



Weiss et al., *Blood* 2016

AA-Amyloidose

- Ursache: Überproduktion von Serum-Amyloid A bei
  - Chronischen Infektionen
  - Chronisch-entzündlichen Erkrankungen
  - FMF und „Fiebersyndrome“
  - Idiopathisch
    - SAA 1.1-Genotyp + chronische Entzündung + Adipositas
- Therapie
  - Behandlung der Grunderkrankung
  - Anti-Amyloid => Eprodisate Folgestudie gescheitert

Blank et al *Amyloid* 2016 und 2018

Hereditäre Amyloidosen mit vorwiegender Nierenbeteiligung

- Fibrinogen-alpha
- Apolipoprotein AI und AII
- Lysozym

- Wenige Familien in Deutschland
- Nieren-Tx bei terminaler Niereninsuffizienz möglich

Symptomatische Therapie

- Therapie des nephrotischen Syndroms
  - Problem des Einsatzes von ACE-Hemmern u.a. vs. Hypotonie / autonome Neuropathie
- Häufig kardiorenales Syndrom
- Ernährung: Eiweißrestriktion vs. Muskelabbau + reduzierte Kalorienzufuhr
- Trinkmengenrestriktion vs. Niereninsuffizienz und Hypotonie
- Dialyse
- Nieren-Transplantation möglich?
  - Je nach Amyloidosetyp

Zusammenfassung

- Die Niere ist bei systemischen Amyloidosen sehr häufig betroffen
- Durch eine Reduktion der zirkulierenden Vorläufer-Proteine kann ein völliger Rückgang der Proteinurie erreicht werden.
- Ziel der Therapie aller Amyloidosen ist der Erhalt der Organfunktion (und Lebensqualität) und ein verbessertes Überleben der Patienten.
- Das bessere Verständnis von Proteinfehlfaltungs- und Ablagerungsmechanismen könnte zur Entwicklung neuer Medikamente (z.B. Fehlfaltung verhindern) führen

Hämatologie
S. Schönland
K. Veelken
T. Dittrich
U. Hegenbart
H. Goldschmidt
C. Müller-Tidow

Neurologie
Marcus Weiler
Ernst Hund

EuroBloodNet
European Reference Network in Rare Hematological Diseases

ISA INTERNATIONAL SOCIETY OF AMYLOIDOSIS

Neuroradiol.
Jennifer Kollmer

ERKNet
The European Rare Kidney Disease Reference Network

Nephrologie
Jörg Beimler
Martin Zeier

ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN
Universitätsmedizin Heidelberg

AMYLOIDOSE ZENTRUM
Universitätsklinikum Heidelberg

IKMG
International Kidney & Monoclonal Gammopathy Research Group

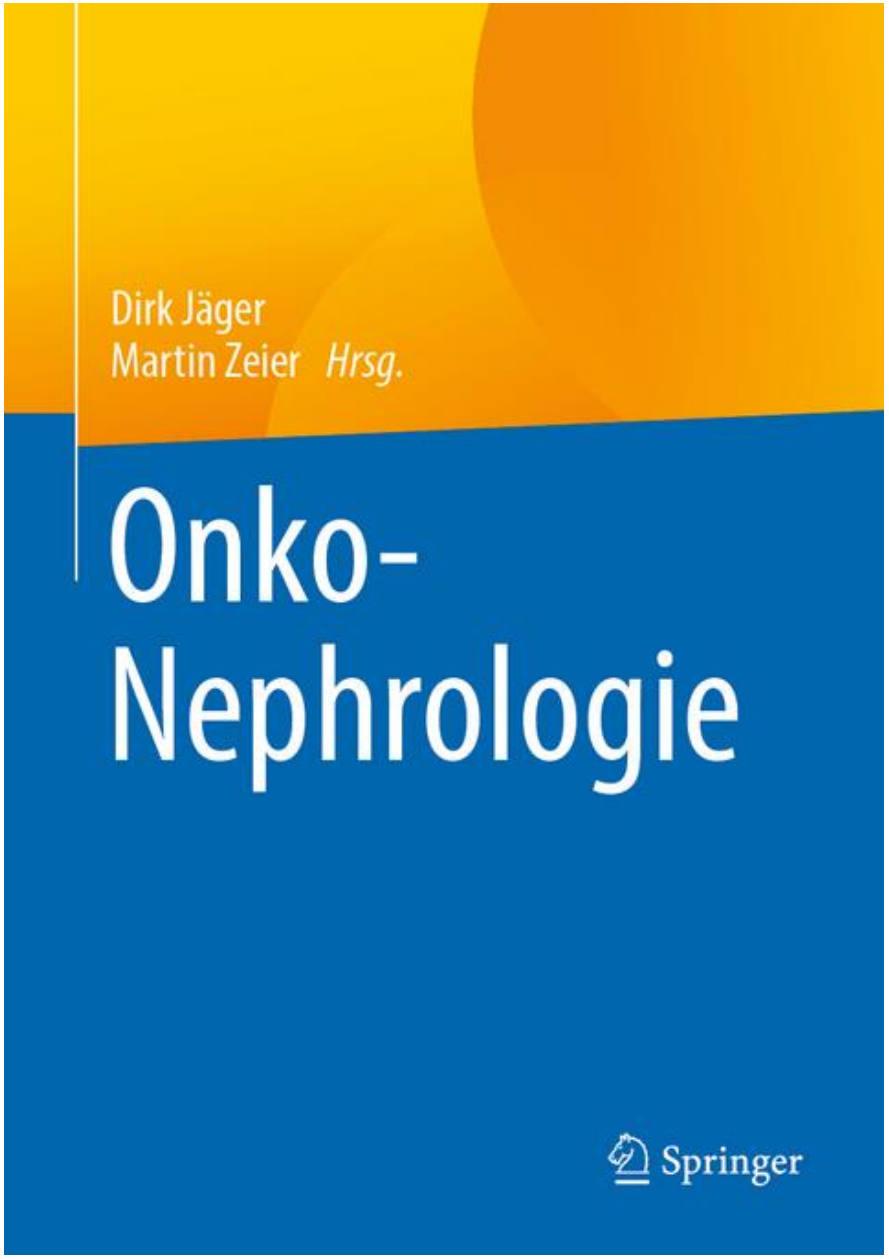
Pathologie
HD-Nephropatho
R. Waldherr
C. Eckert

Inst. für Protein-Biochemie, Ulm
Marcus Fändrich

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft

F. Bridoux, Poitier
N. Leung, Rochester
A. Jaccard, Limoges
JP. Fermand, Paris

UK HD



mit:
Myelom
Amyloidose
MGRS