Amyloïdose

Ontwikkelingen in diagnostiek en behandeling

NVvAKI – Nascholingsdag – 17 januari 2020

HANS NIENHUIS - UMCG

Afdeling Interne Geneeskunde v/h UMCG

umcg

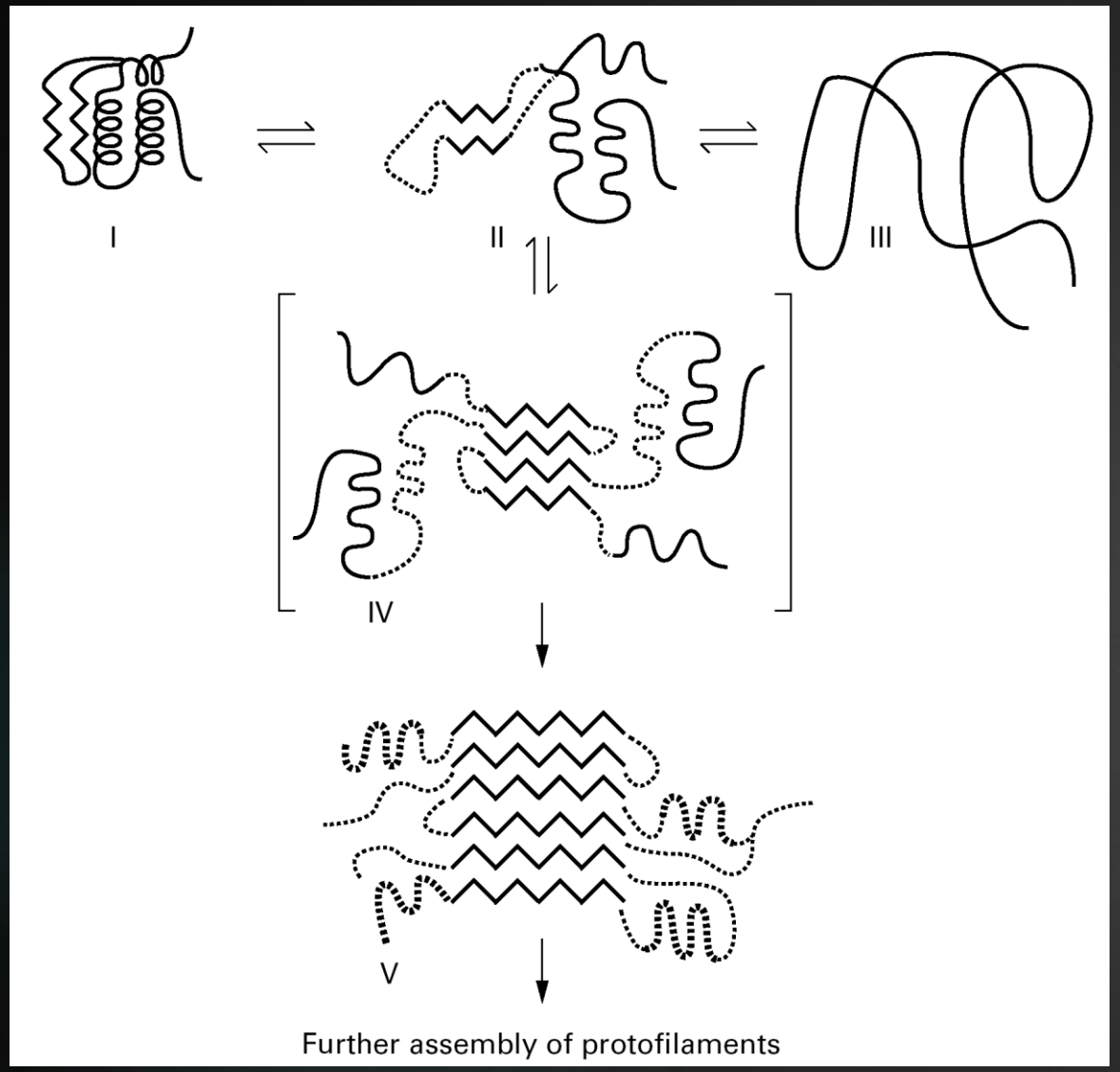
GrACE

Disclosure belangen spreker

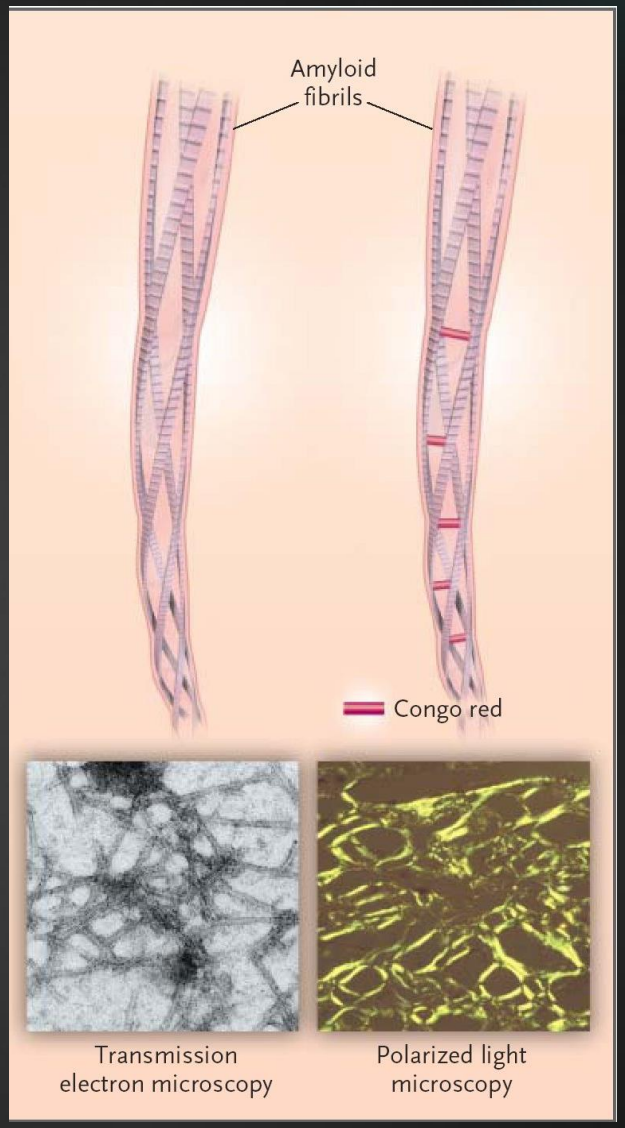
- Een adviserende rol bij Pfizer en Alnylam

umcg

GrACE



Gillmore, Thorax 1999



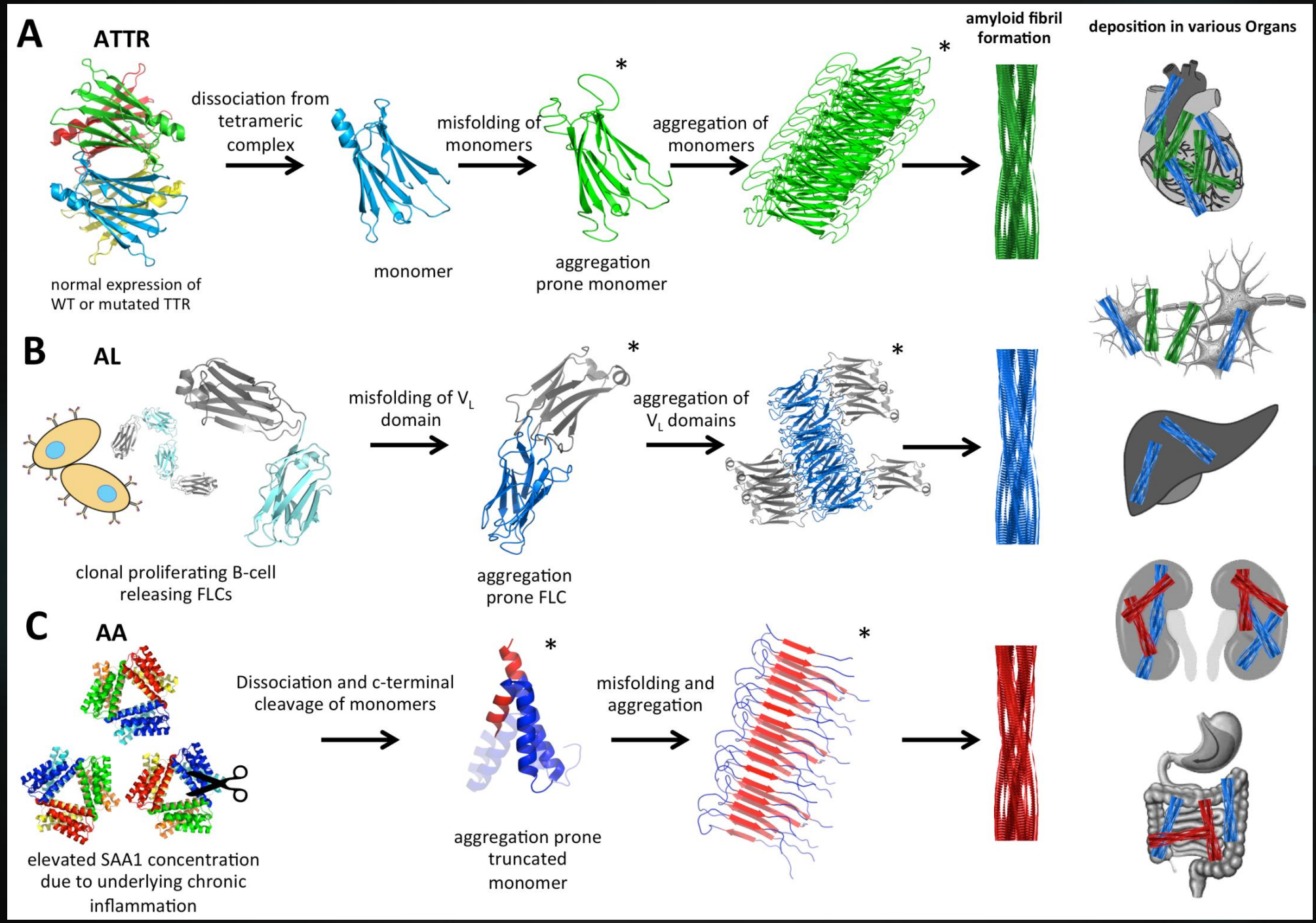
Merlini en Bellotti, 2003

GrACE

Amyloïdose

- Groep van eiwitvouwziekten gekarakteriseerd door de extracellulaire depositie van Amyloid.

- Amyloid depositie kan optreden in verschillende weefsels en organen met als gevolg orgaandisfunctie en -falen



Herkennen van patronen

- Awareness is crusiaal voor het vroegtijdig stellen van de diagnose
- Klinische verdenking bij:
  - Proteïnurie of achteruitgang nierfunctie in patiënt met chronische inflammatie of plasmaceldyscrasie (M-proteïne/VLKs)
  - Organomegalie of orgaandysfunctie in een patiënt met chronische inflammatie of plasmaceldyscrasie (M-proteïne/VLKs)
  - Niet anders verklaarde organomegalie of orgaandisfunctie in >1 orgaan
  - Oudere man met CTS en hartfalen met behouden kamerfunctie
  - Hypertrofische cardiomyopathie met laagvoltage ECG
  - Familielid met erfelijke amyloïdose
- NB: amyloïd vaak een onverwachte bevinding van de patholoog!

umcg

GrACE

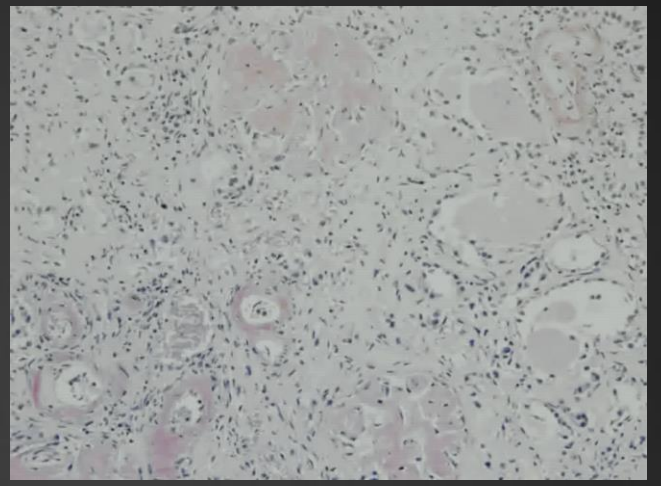
Diagnostisch proces

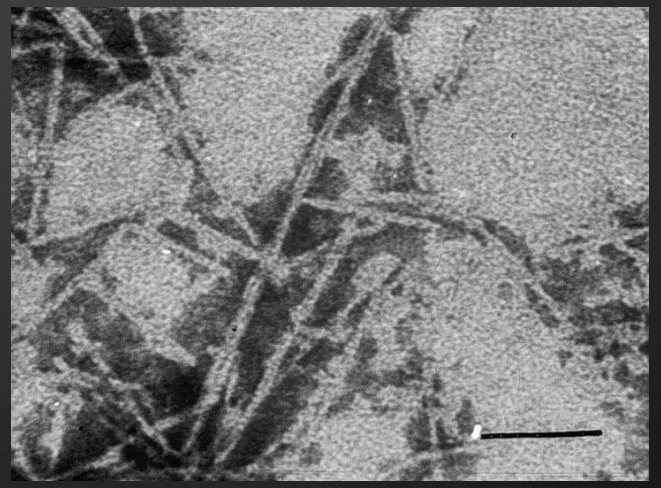
umcg

GrACE

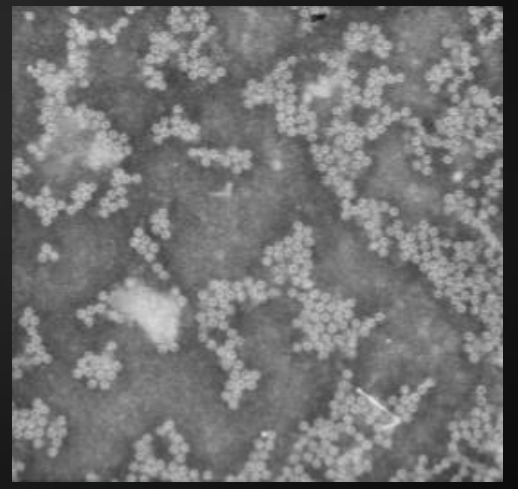
Amyloïd aantonen

- Lichtmicroscopie:
  - Eosinofiel, amorf materiaal gelegen tussen cellen en in wand van bloedvaatjes
  - Congo rood positief materiaal met appeltjesgroene dubbelbreking in gepolariseerd licht
- Electronenmicroscopie: niet vertakkende fibrillen van willekeurige lengte



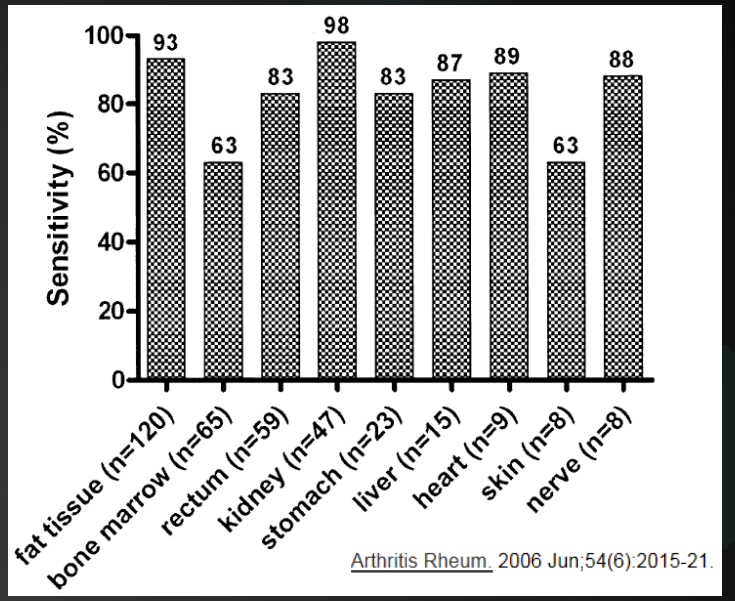


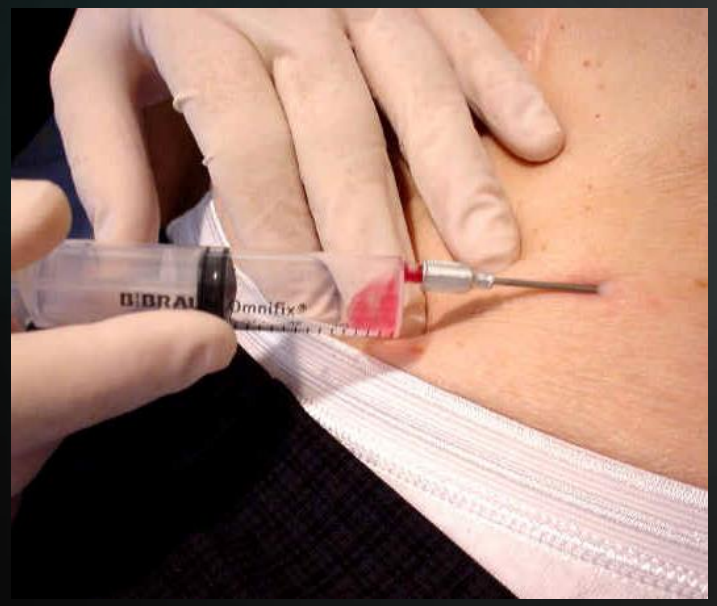
1: 50.000

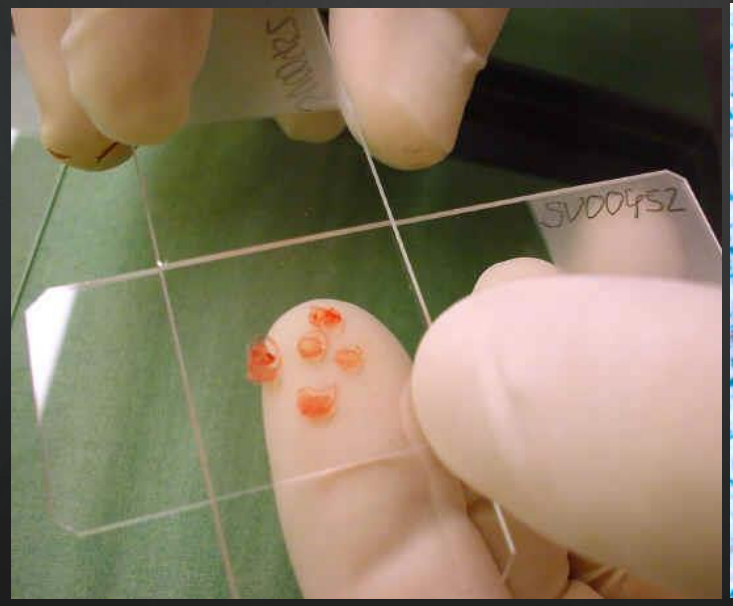


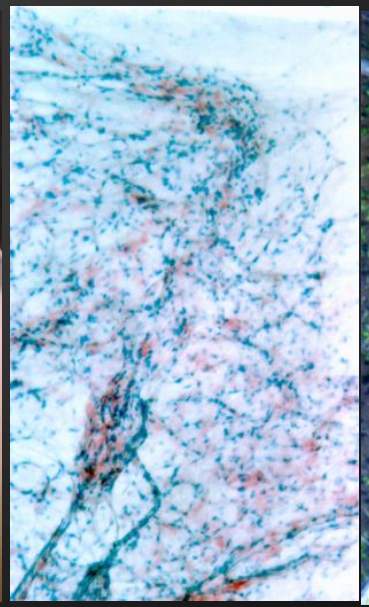
1: 200.000

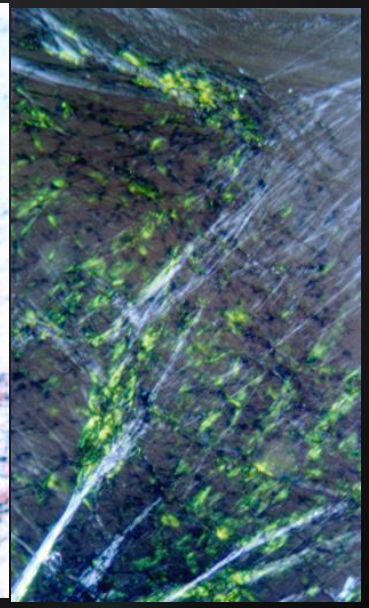
Buikvetaspiraat







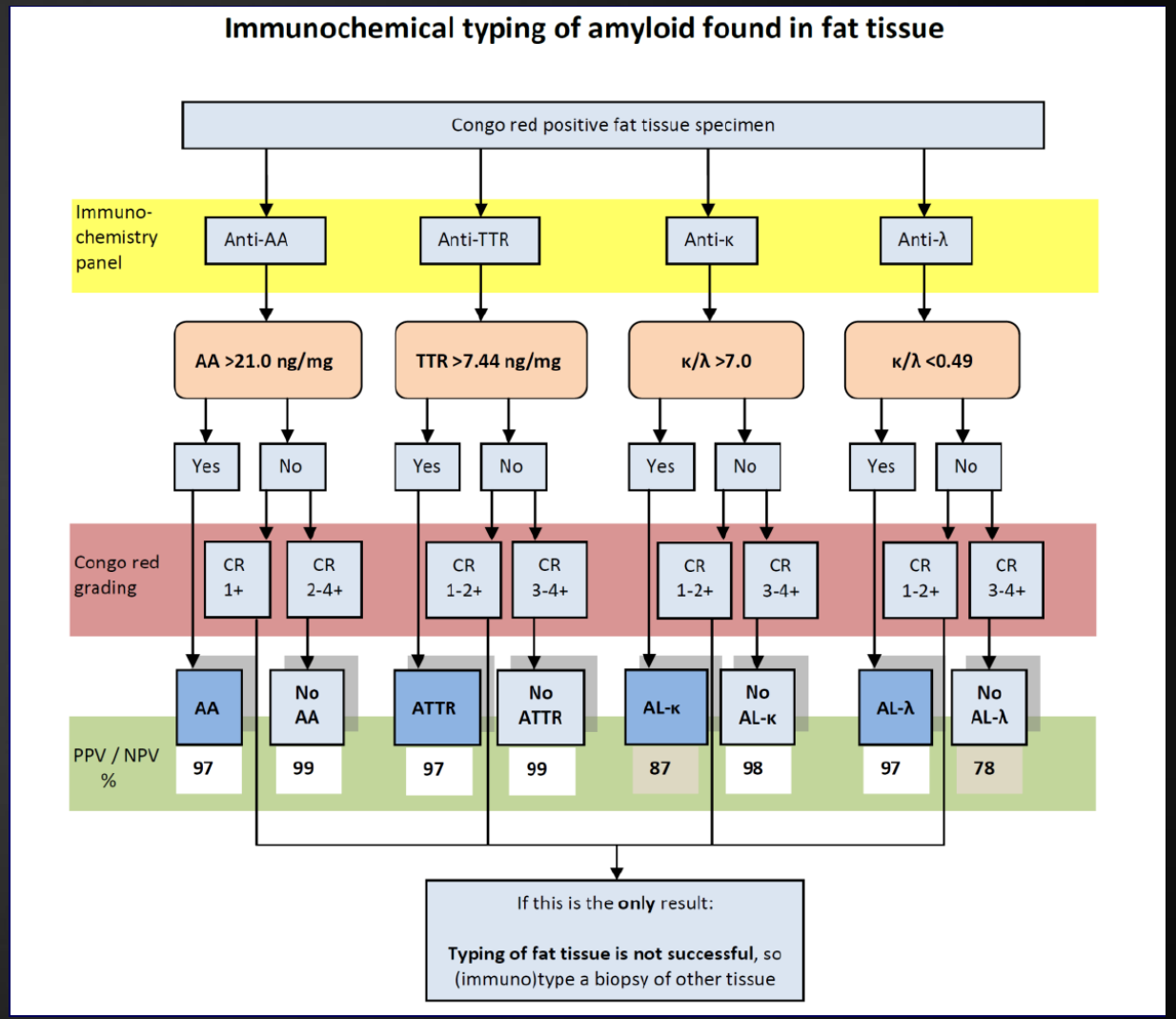




GrACE

Amyloïd typeren

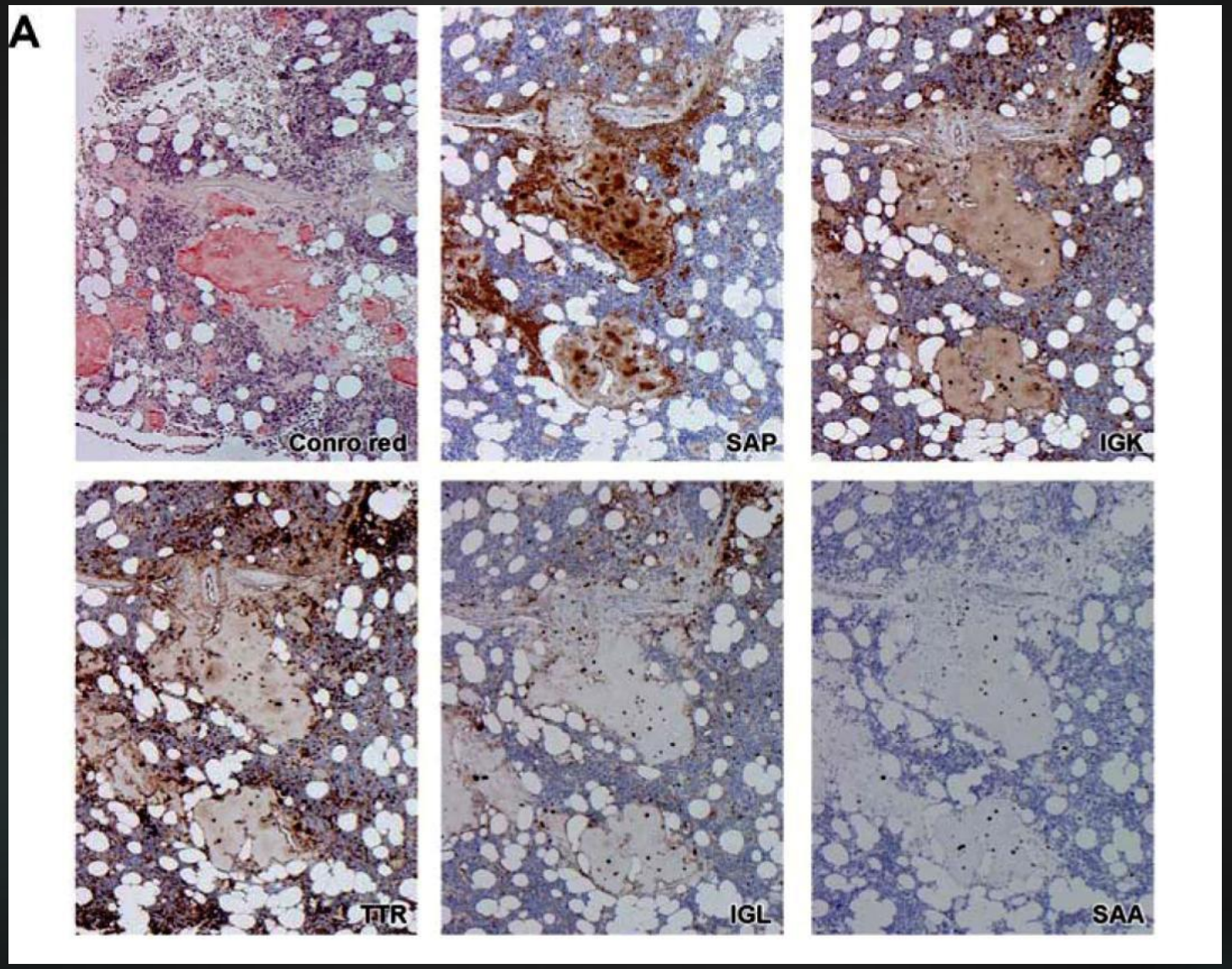
- Immunohistochemisch
  - Kleuring biopten
    - Betrouwbaar voor AA
    - Acceptabel voor ATTR
    - Vaak niet conclusief voor AL
  - ELISA panel
- Proteomics (laser microdissectie + MS)
- Skeletscintigrafie/SAP-scan: patroon van orgaanbetrokkenheid
- Genetisch onderzoek
  - Genpanel: o.a. TTR, ApoA1, ApoA2, AFib, AGel



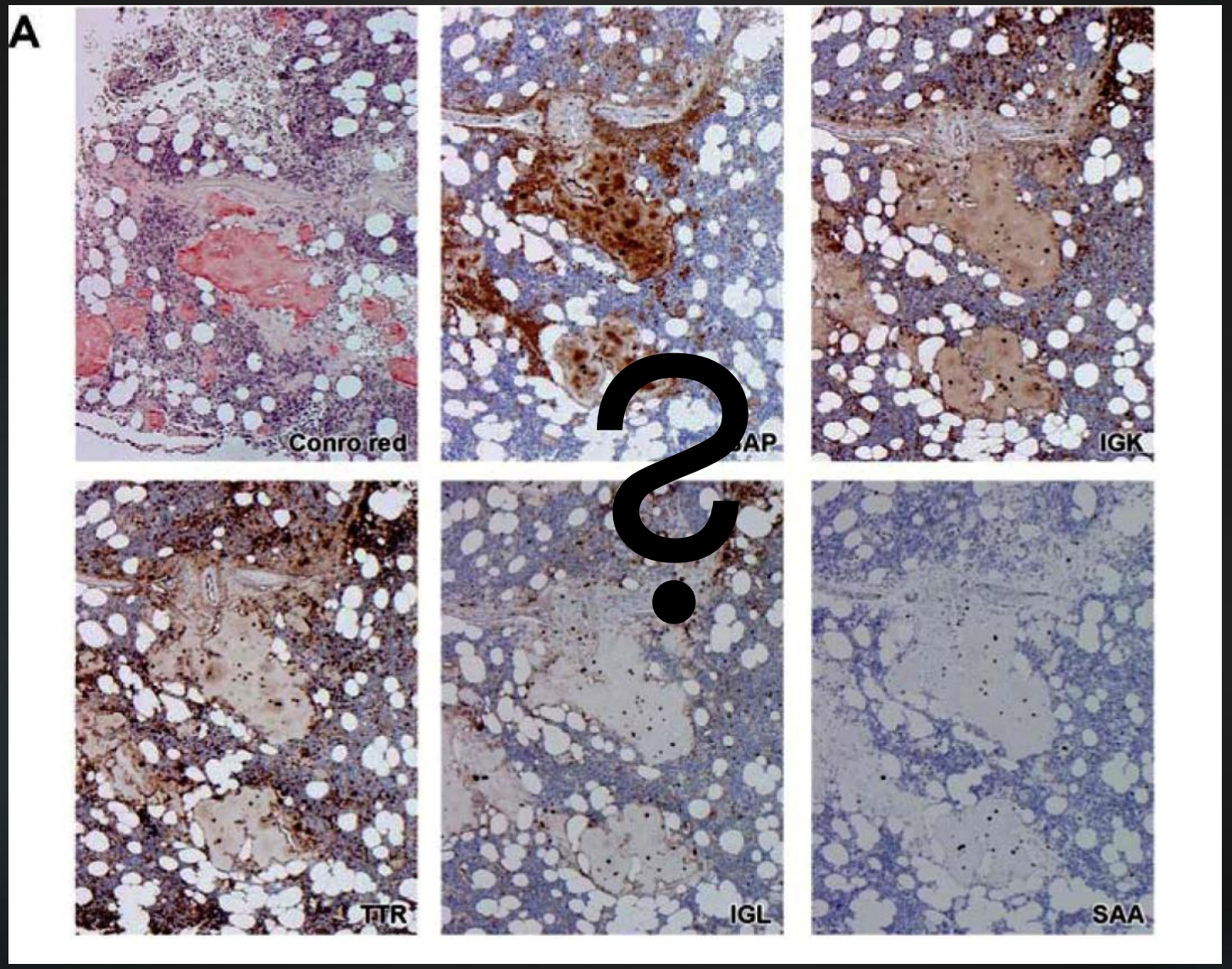
Bijzet J, et al. Surgical Pathology and Clinical Correlations. 2015

GrACE

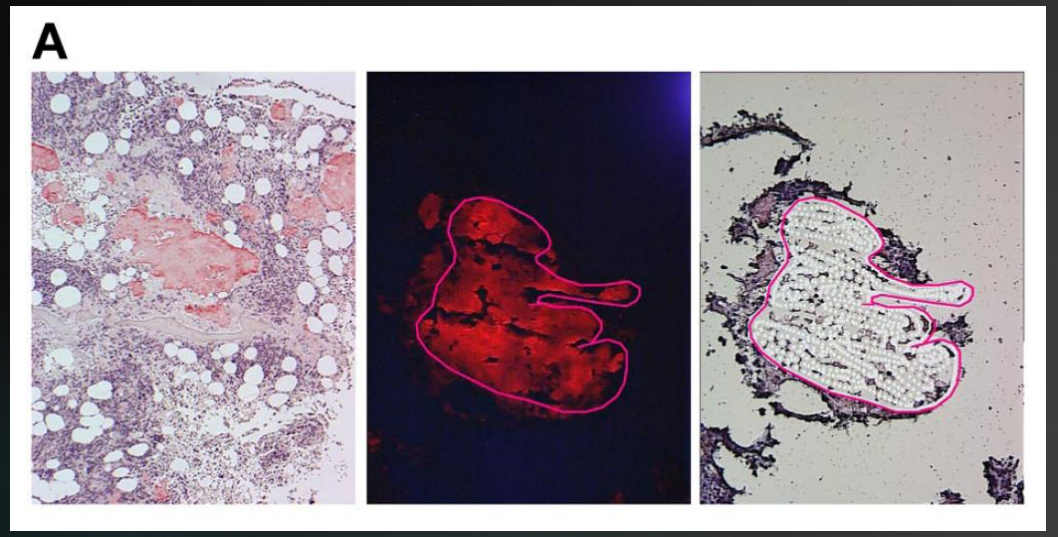
Typering: immunohistochemie

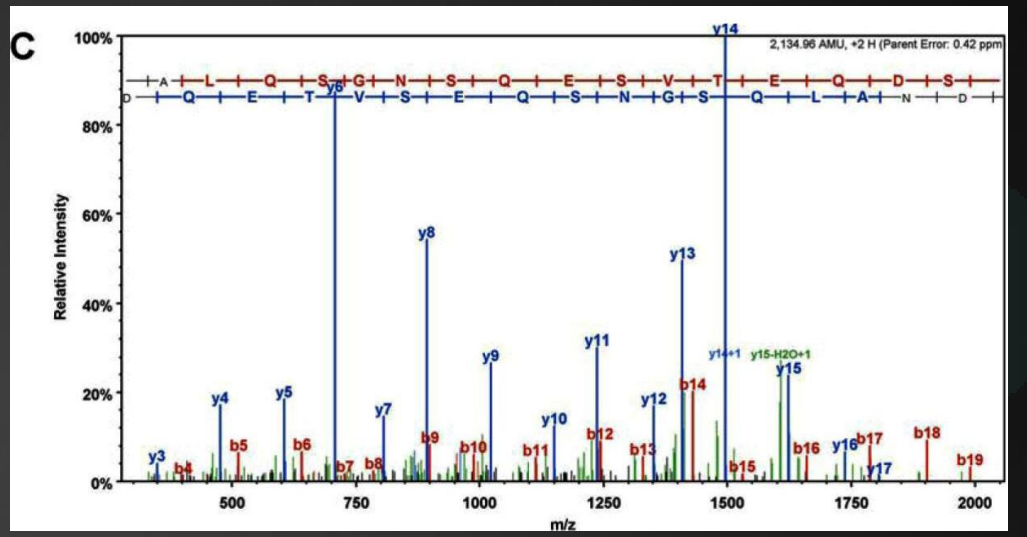


Typering: immunohistochemie



Typering: laser dissectiemicr. + massa spectrometrie





B

#	Accession	MW	Control	1	2	3	4
1	ALBU_HUMAN	69 kDa		100% (36)	100% (35)	100% (36)	100% (35)
2	APOE_HUMAN	36 kDa		100% (19)	100% (17)	100% (18)	100% (17)
3	VTNC_HUMAN	54 kDa		100% (13)	100% (13)	100% (17)	100% (14)
4	KAC_HUMAN	12 kDa		100% (7)	100% (8)	100% (7)	100% (8)
5	APOA4_HUMAN	45 kDa		100% (15)	100% (19)	100% (17)	100% (13)
6	SAMP_HUMAN	25 kDa		100% (8)	100% (9)	100% (9)	100% (9)
7	C4BP_HUMAN	67 kDa		100% (11)	100% (10)	100% (12)	100% (10)
8	HBB_HUMAN	16 kDa		100% (4)	100% (8)	100% (9)	100% (7)
9	CLUS_HUMAN	52 kDa		100% (10)	100% (7)	100% (8)	100% (8)
10	CO6A3_HUMAN	344 kDa		100% (6)	100% (13)	100% (17)	100% (10)
11	APOA1_HUMAN	31 kDa		100% (7)	100% (5)	100% (9)	100% (7)
12	CO9_HUMAN	63 kDa		100% (5)	100% (5)	100% (5)	100% (7)
13	TRFE_HUMAN	77 kDa		100% (7)	100% (6)	100% (9)	100% (4)
14	HBA_HUMAN	15 kDa			100% (4)	100% (4)	100% (4)
15	CO3_HUMAN	187 kDa		100% (3)	100% (4)	100% (8)	100% (5)

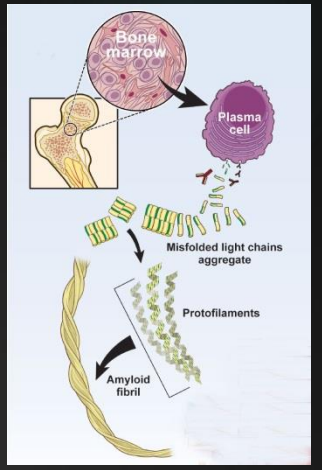
Blood. 2009 Dec 3;114(24):4957-9.

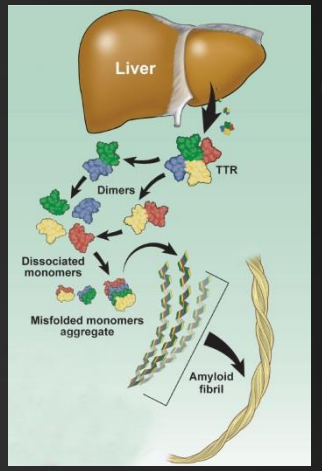
umcg

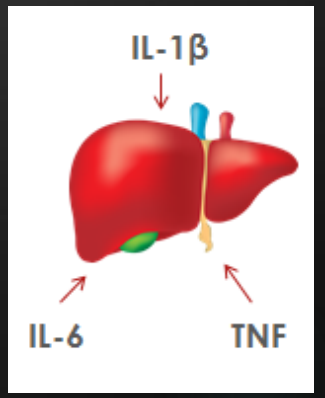
GrACE

Vaststellen onderliggende ziekteproces

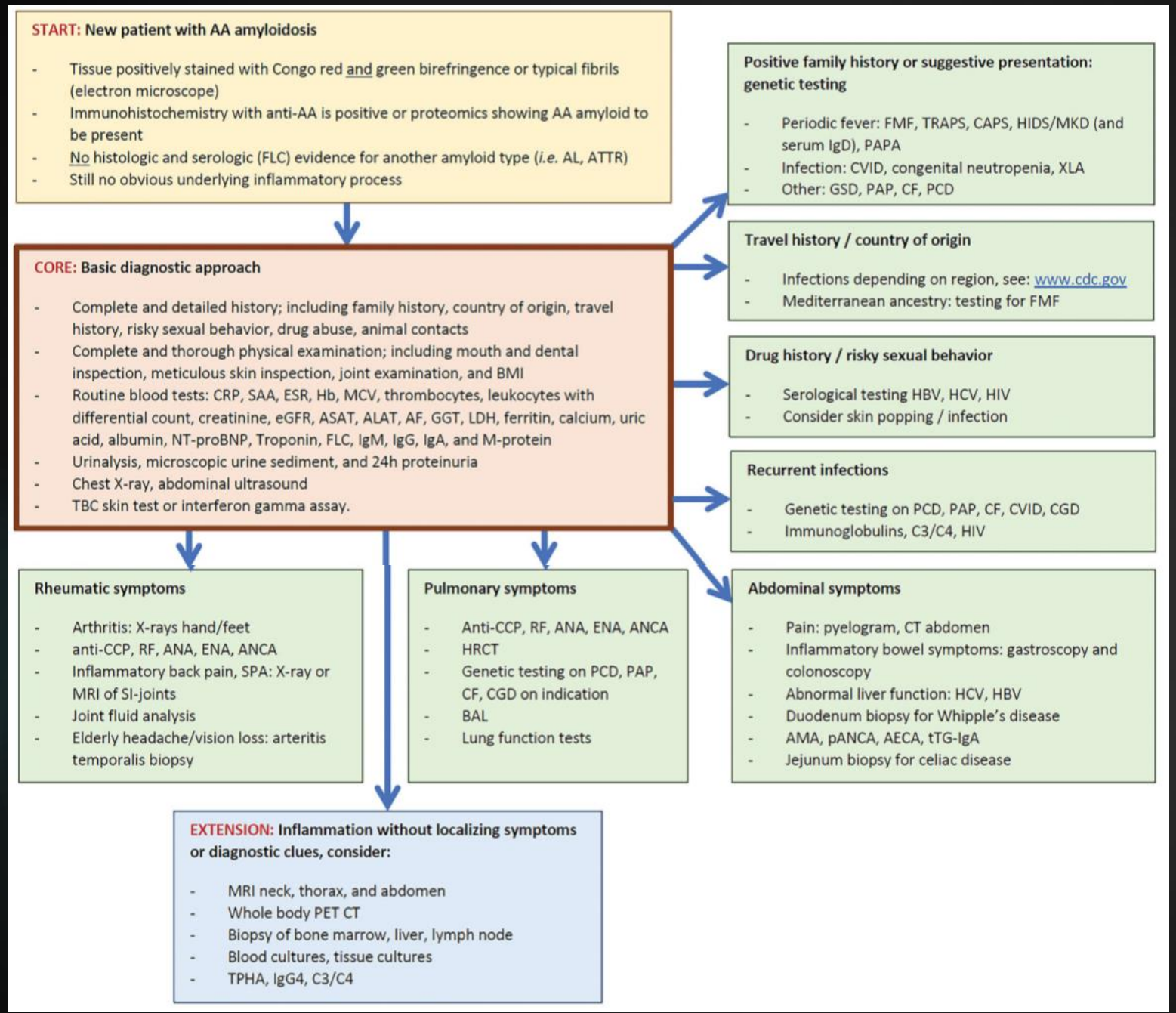
- AL-amyloïdose:
  - BM-diagnostiek: plasmaceldyscrasie
  - Precursoreiwit: VLK lambda of kappa, M-proteïne
- Erfelijke amyloïdose
  - Genetisch onderzoek: mutatie
  - Precursoreiwit: afhankelijk van betrokken gen
- AA-amyloïdose:
  - Onderliggende inflammatoire proces
  - Serum amyloïd A







GrACE



Brunger et al. Causes of AA-amyloidosis: a systematic review. Amyloid 2019 Nov 25:1-12

Ernst en uitgebreidheid

- Hart: NT-proBNP, Troponine T, ECG, echo: wanddikte, MRI, botscan
- Nieren: proteïnurie, albumine, kreatinine klaring, echo, SAP-scan
- Lever: alkalische fosfatase, GGT, Totaal bilirubine, echo: levergrootte, fibroscan: elasticiteit, SAP-scan
- Milt: howell jolly lichaampjes, echo, SAP-scan
- Zenuwstelsel: EMG, QST, Autonoom functieonderzoek, **serum neurofilament light chain**

Casus

Ihkv van de AVG is deze dia verwijderd.

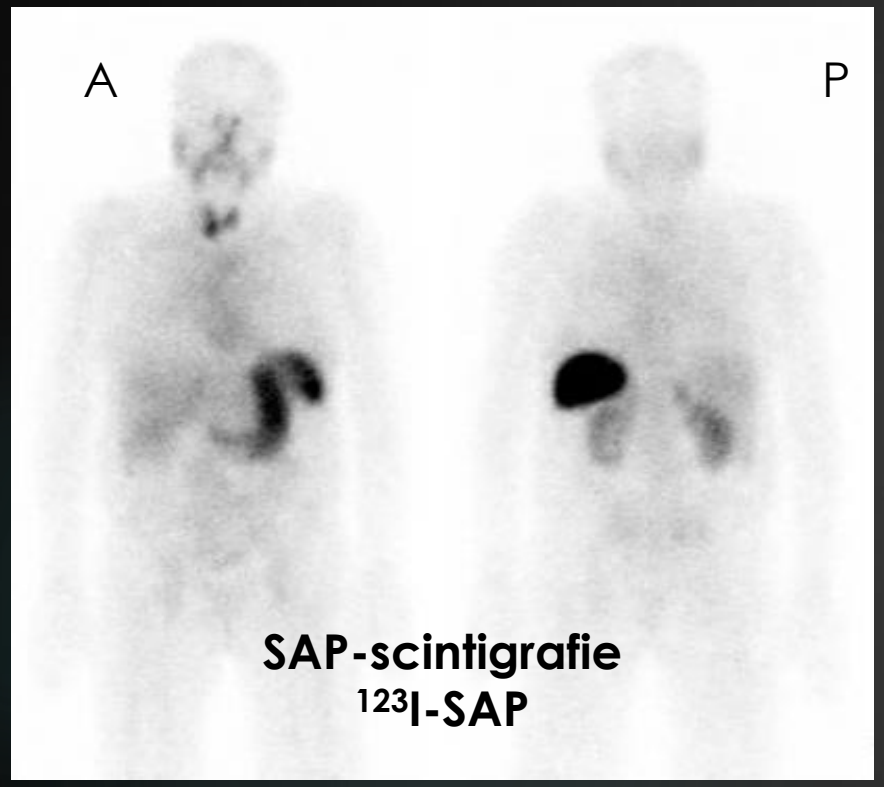
Casus

Ihkv de AVG is deze dia verwijderd

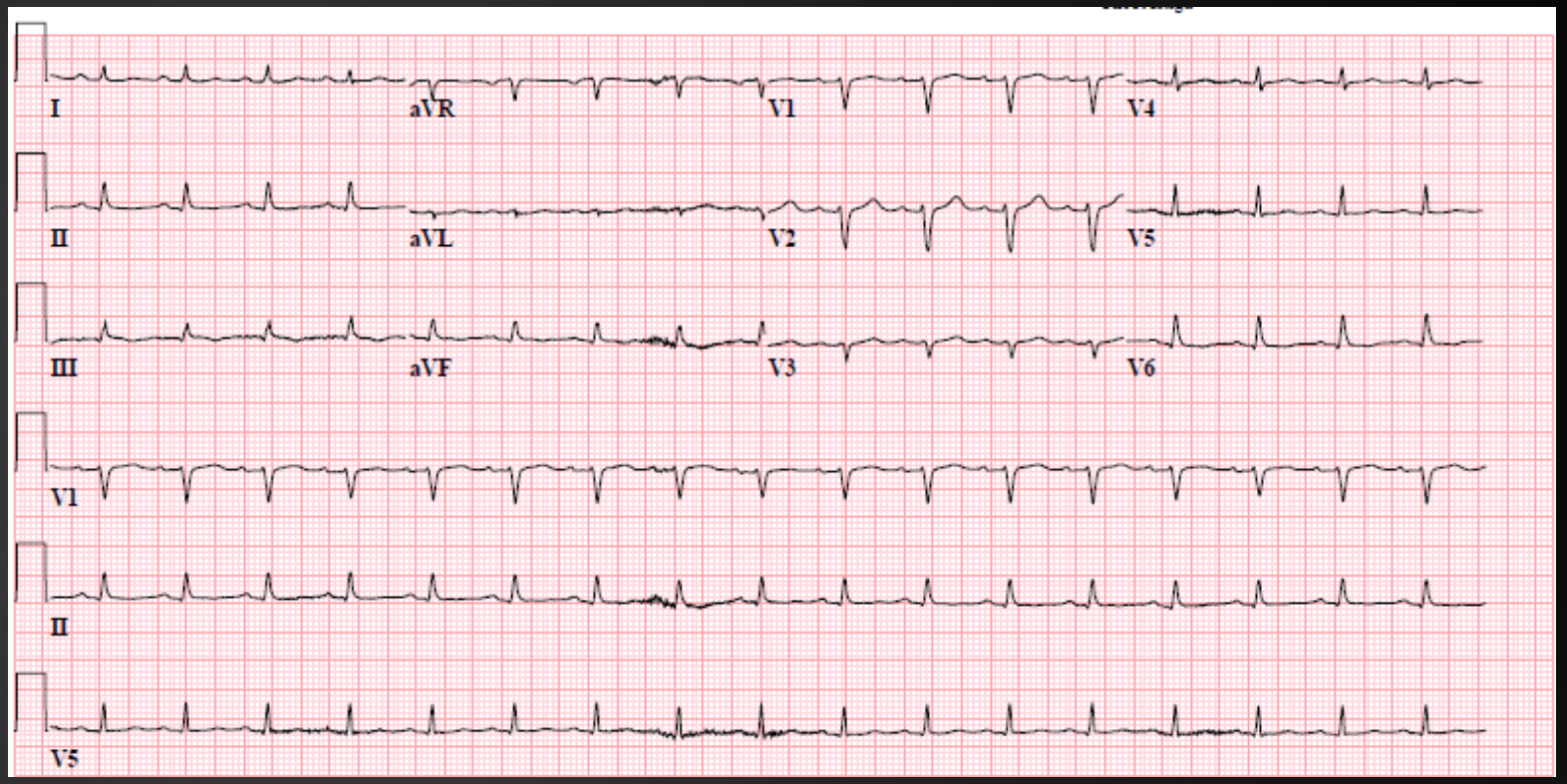
Casus

Ihkv de AVG is deze dia verwijderd

Casus

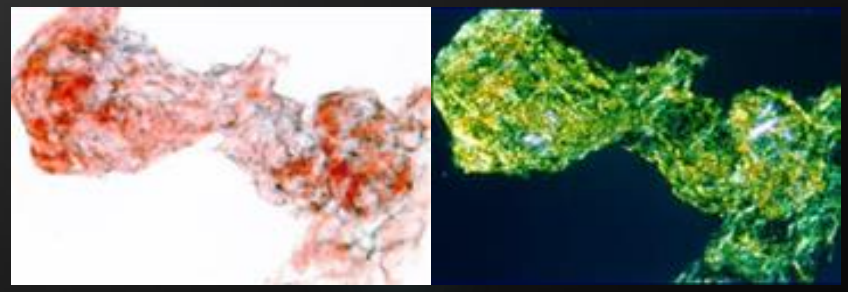


SAP-scintigrafie
^{123}I-SAP



Buikvetaspiraat:

	Ref.bereik en eenheden	26-7-2017 19:10	20-12-2018 10:48
ALGEMEEN			
Serum amyloid A (Biopt)	Laatste Bereik: 0 - 12 ng AA/mg vet	22.727 ▲	348 ▲
Congo Rood vetbiopt (Biopt)	Laatste Bereik: Neg	++++	+++



GrACE

Basisprincipe behandeling
Groninger Gootsteenmodel

A. Amyloid growth

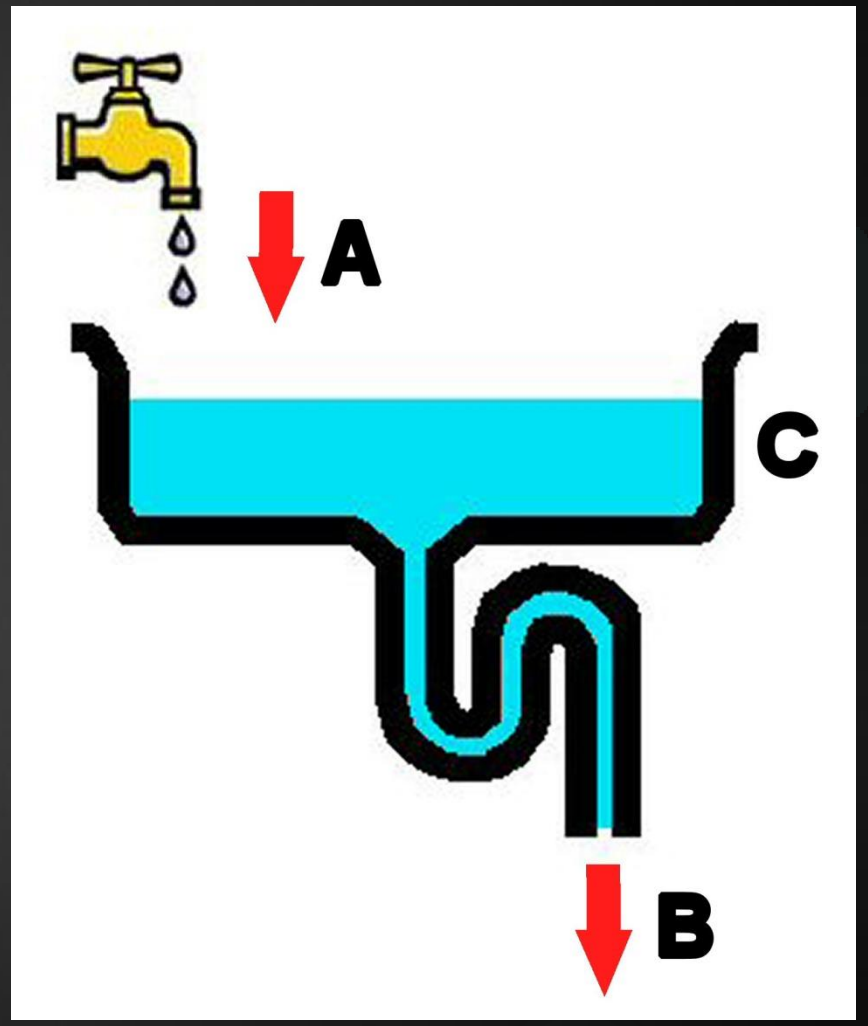
B. Amyloid breakdown

C. Amyloïd load

Doel van behandeling:

A=0 of **A**<**B**

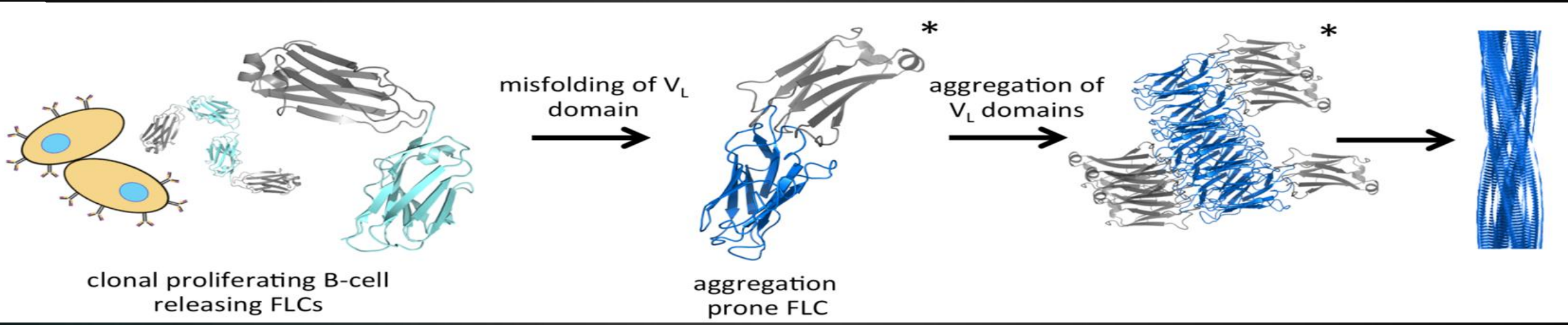
Leven met **C**



umcg

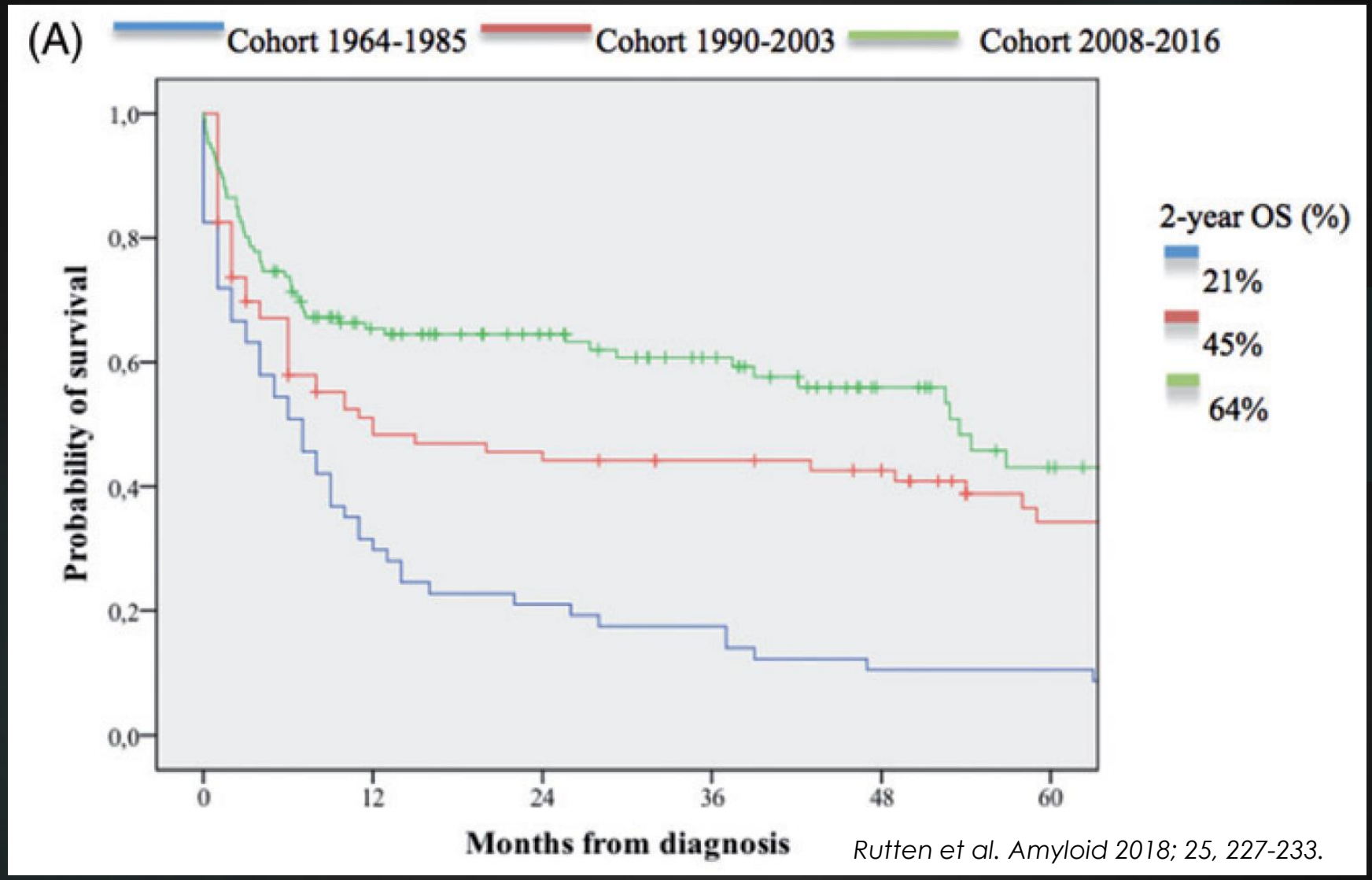
GrACE

Behandeling AL-amyloïdose



- Behandeling met immuno/chemotherapie gericht tegen plasmacelkloon
- Sterke relatie tussen de diepte van de hematologische respons en verbetering van orgaanfunctie
- Kwetsbare patiënten

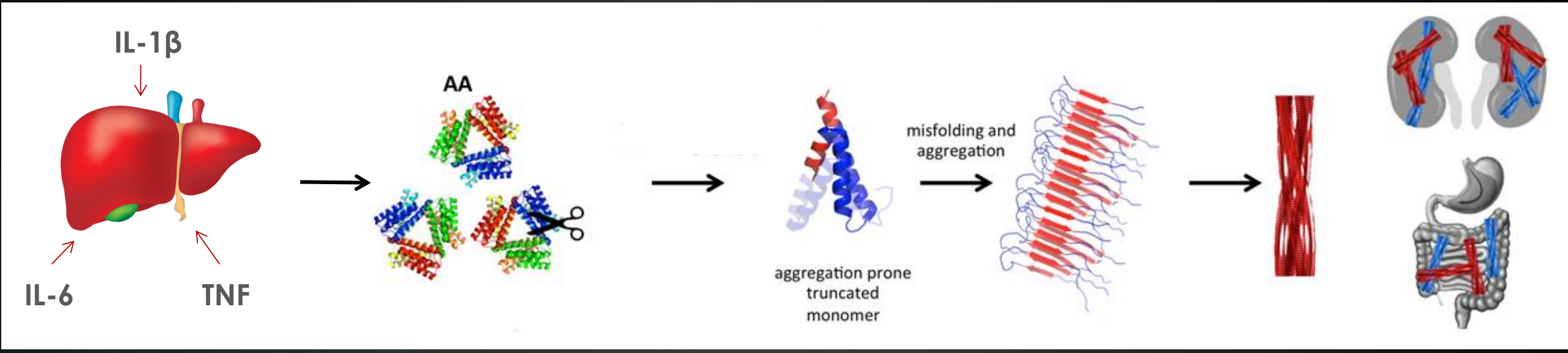
GrACE



Rutten et al. Amyloid 2018; 25, 227-233.

GrACE

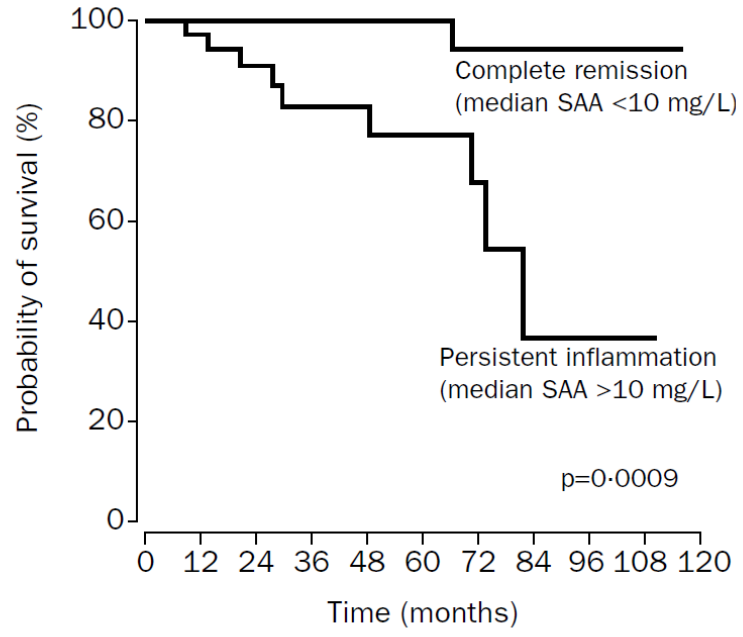
Behandeling AA-amyloïdose



- Behandeling gericht op verlagen SAA naar normale waarden (<4mg/l)
- Behandeling afhankelijk van onderliggende inflammatoire proces:
  - Infecties: antibiotica/chirurgie
  - Auto-inflammatoire en auto-immuunziekten: bijv. colchicine, anakinra/canakinumab (anti-IL1/anti-ILR), tocilizumab (anti-IL6R), infliximab (anti-TNF), DMARDs

GrACE

Behandeling AA-amyloïdose
Verlagen SAA <4mg/l



Number at risk

Complete remission	42	42	42	42	42	42	41	41	41	41	41
Persistent inflammation	38	37	35	33	33	32	31	29	29	29	29

Gillmore , *et al. Lancet* 2001;358:24–29

Table 3. Unadjusted Relative Risk of Death Associated with the Most Recent Median Annual SAA Concentration during Follow-up.*

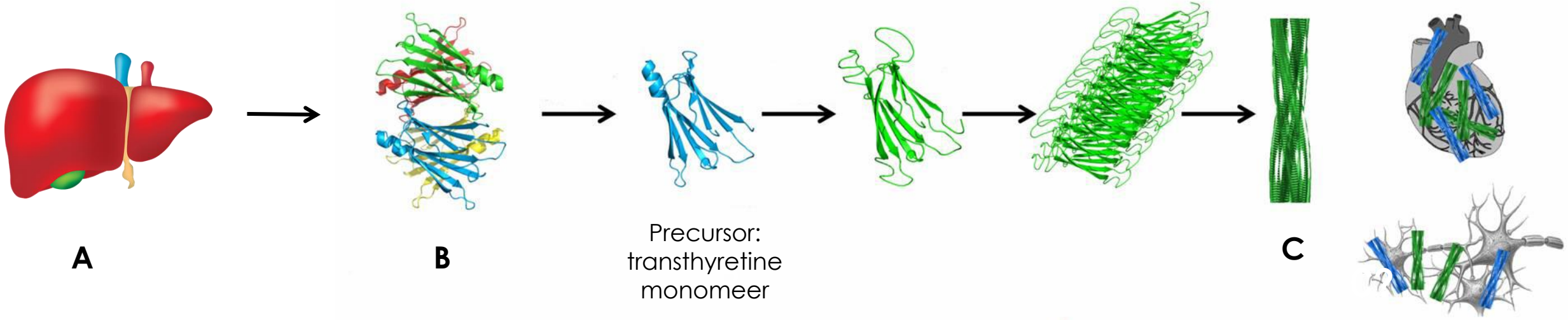
SAA Octile (mg/liter)	Relative Risk (95% CI)	P Value
<4	1.0	
≥4 to <9	3.9 (1.5–10.4)	0.007
≥9 to <16.7	5.1 (2.7–9.4)	0.003
≥16.7 to <28	7.0 (3.7–13.4)	0.07
≥28 to <45.6	9.1 (4.8–17.2)	0.008
≥45.6 to <87	12.1 (6.9–21.4)	<0.001
≥87 to <155	17.0 (8.6–33.8)	<0.001
≥155	17.7 (8.7–36.0)	<0.001

* The SAA value is the median concentration within each 12-month period and was incorporated into the Cox regression model as a time-dependent covariate.

Lachmann, N Engl J Med 2007; 356:2361-71

GrACE

Behandeling ATTR-amyloïdose



A. Productie transthyretine verminderen

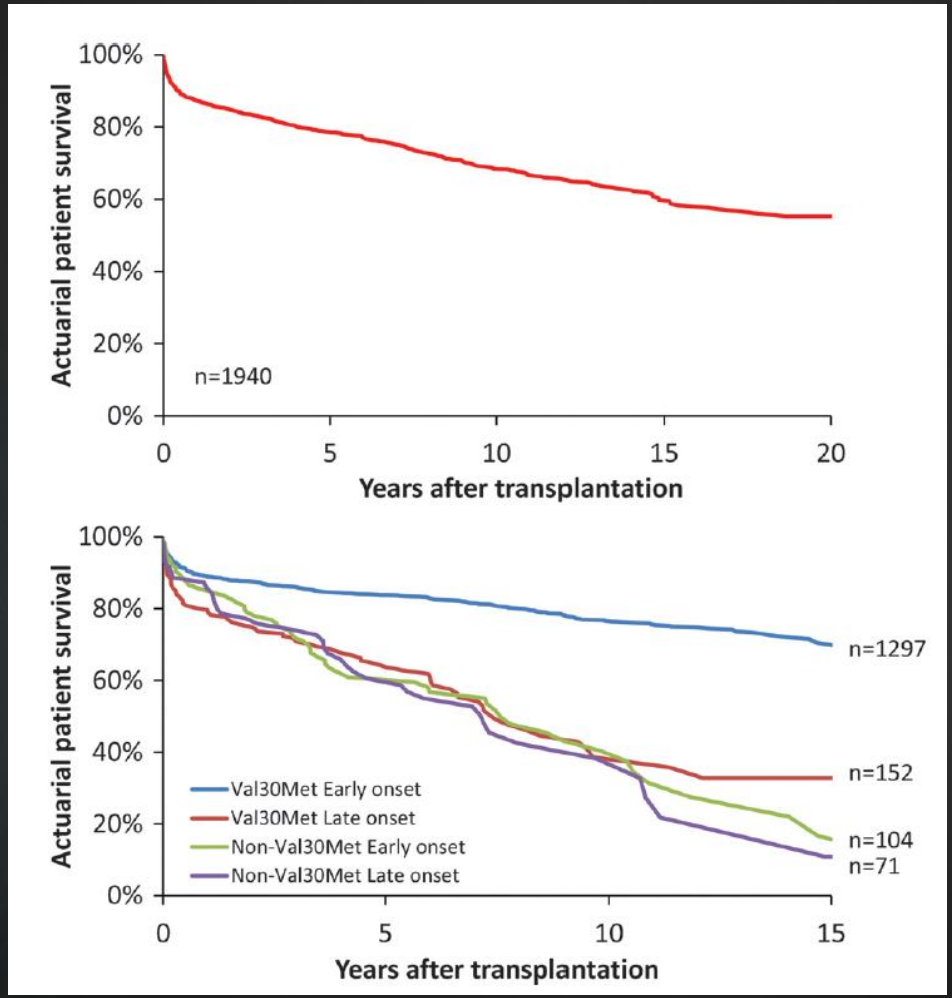
B. Transthyretine tetrameer stabiliseren

C. Amyloïd opruimen?

GrACE

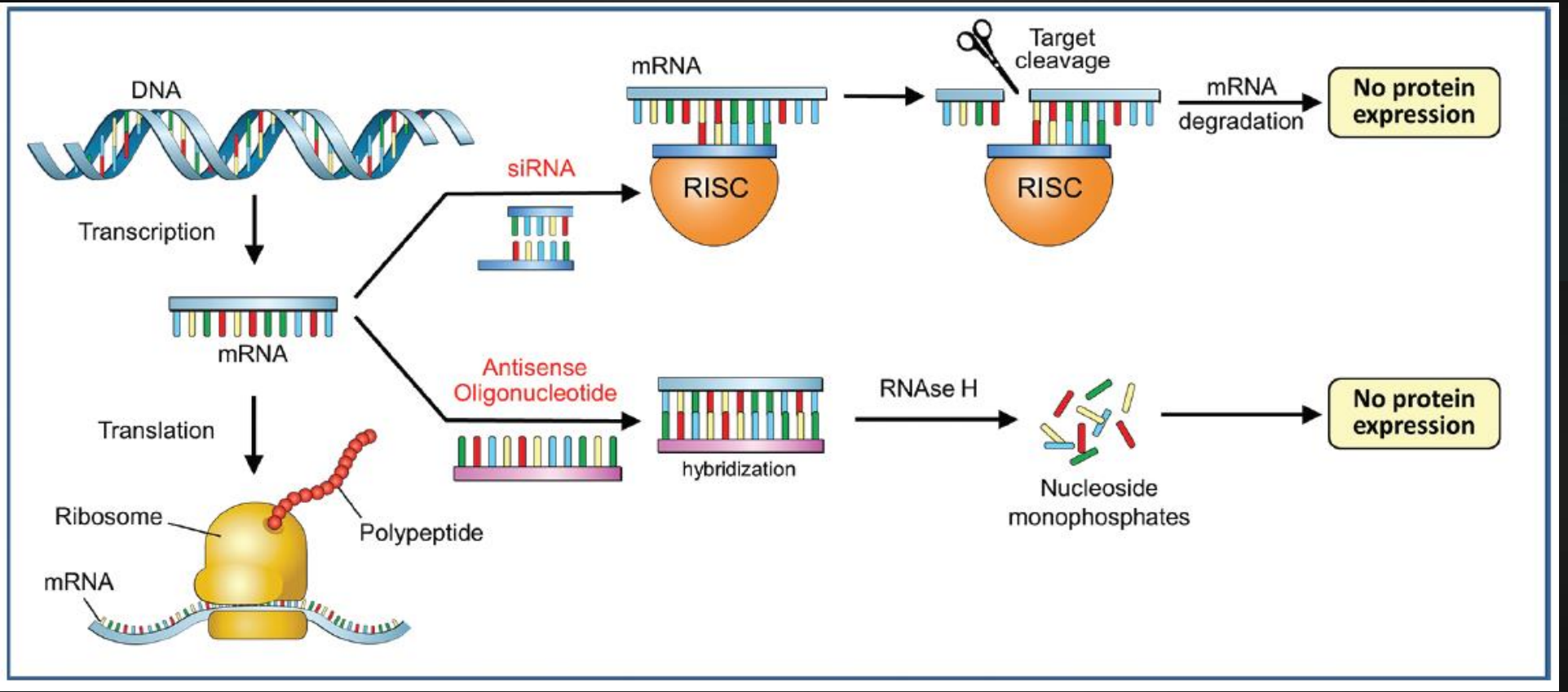
A. Productie transthyretine verminderen

Levertransplantatie



(*Transplantation* 2015;99: 1847–1854)

A. Productie transthyretine verminderen
Gene silencing

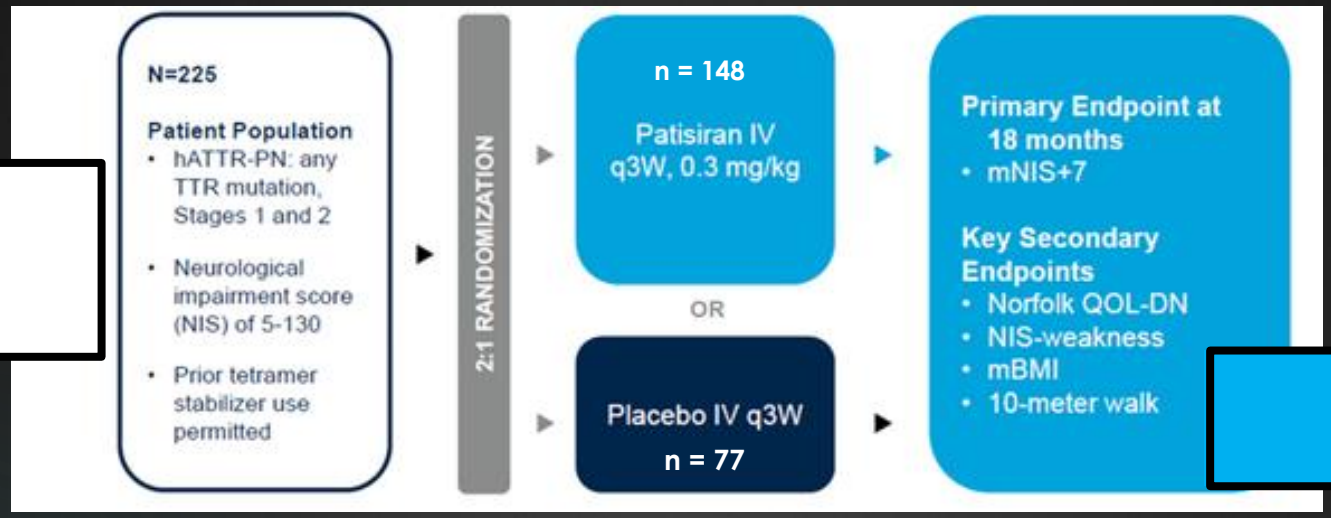


Heart 2017;**103**:812–817.

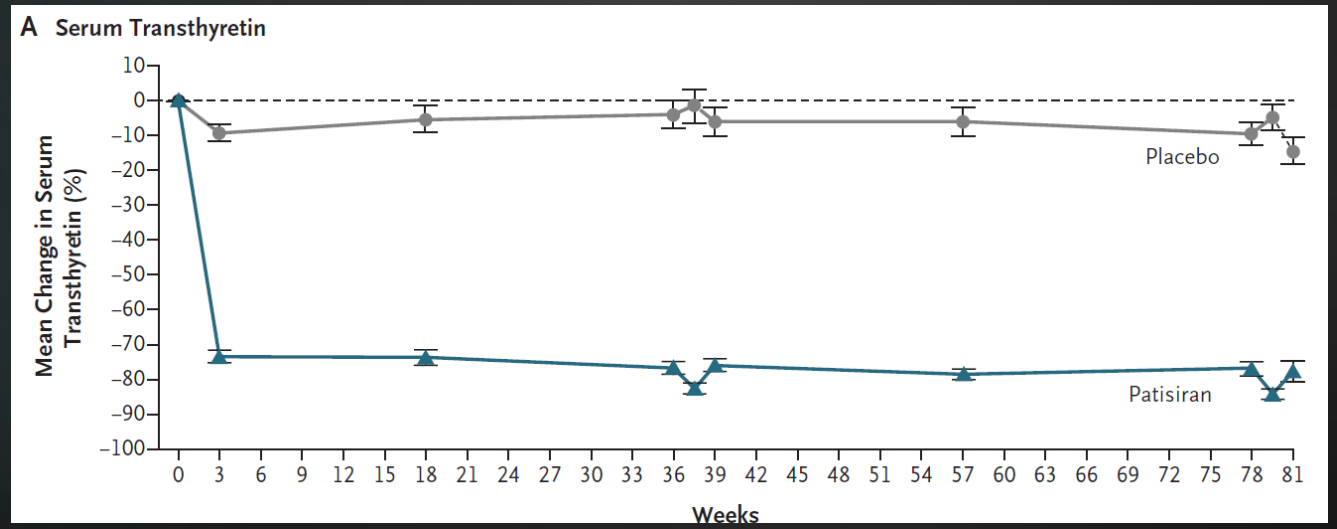
GrACE

Gene silencing: patisiran

Patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose



Primaire uitkomstmaat: neuropathie

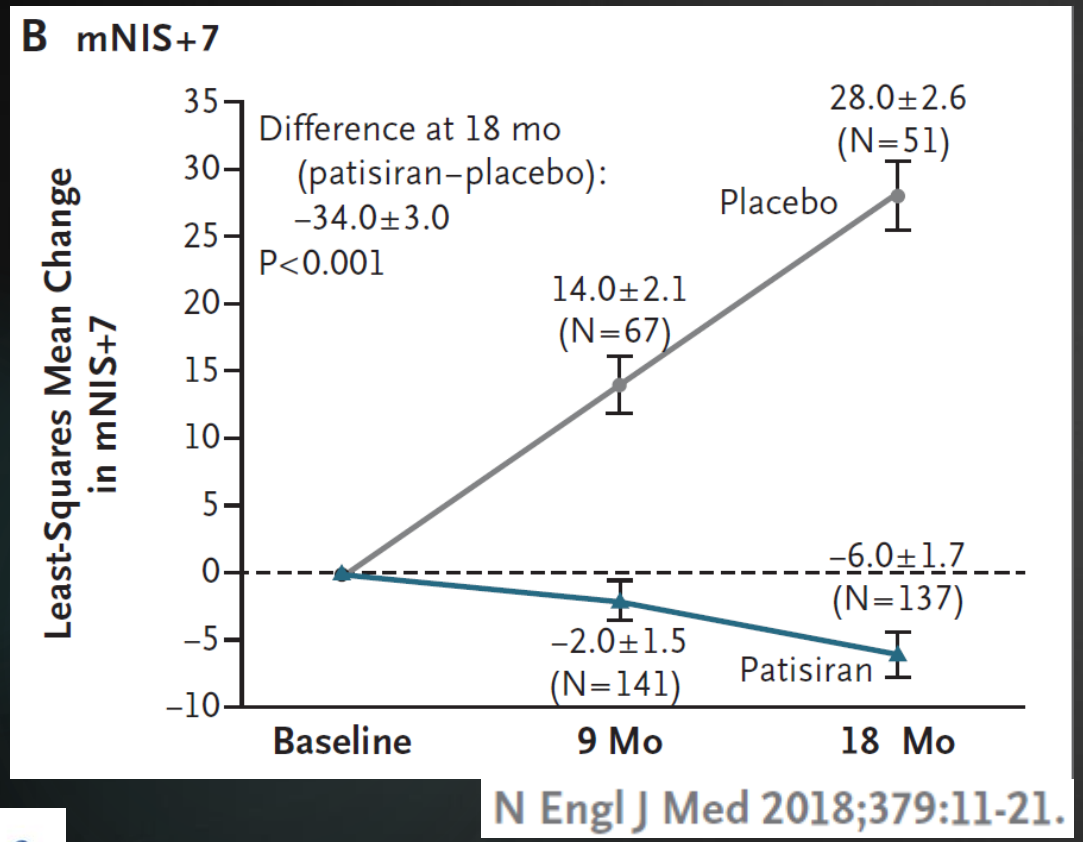


N Engl J Med 2018;379:11-21.

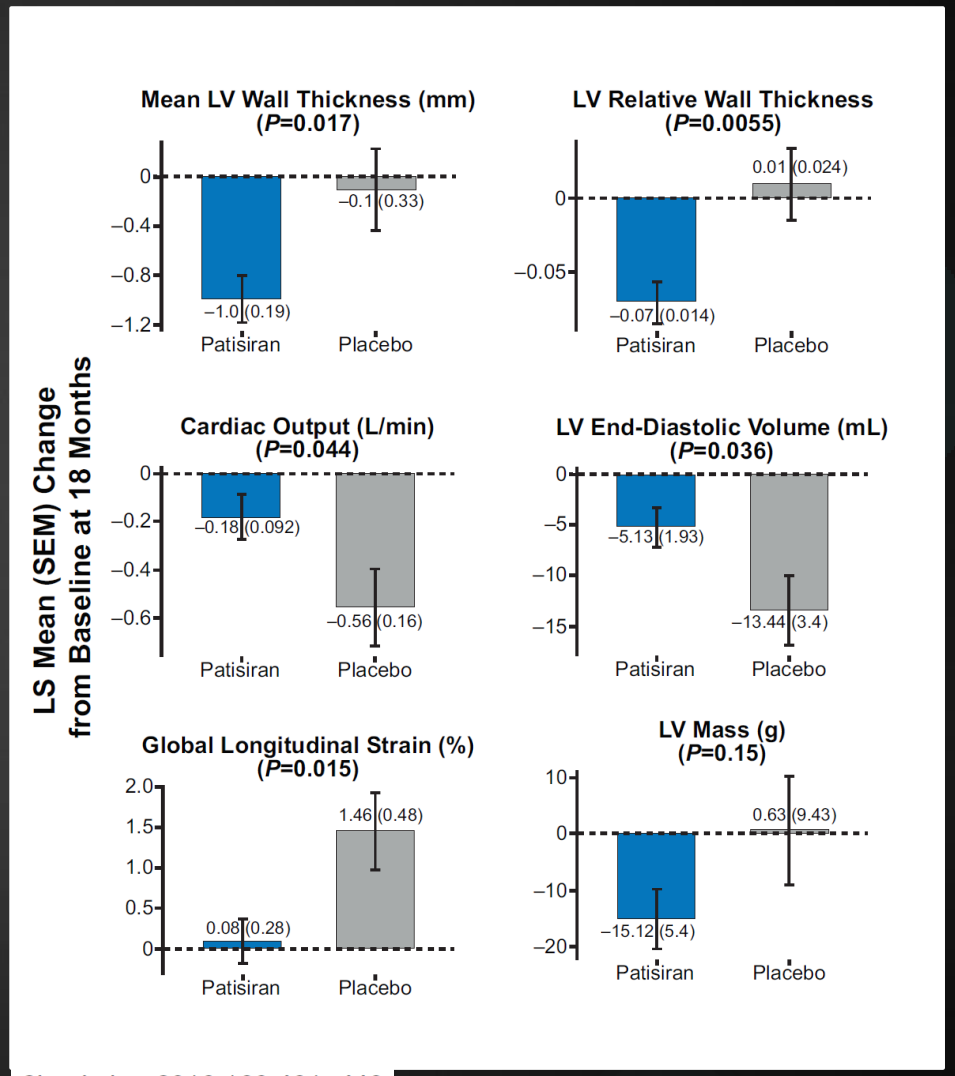
umcg

GrACE

Gene silencing: patisiran



N Engl J Med 2018;379:11-21.

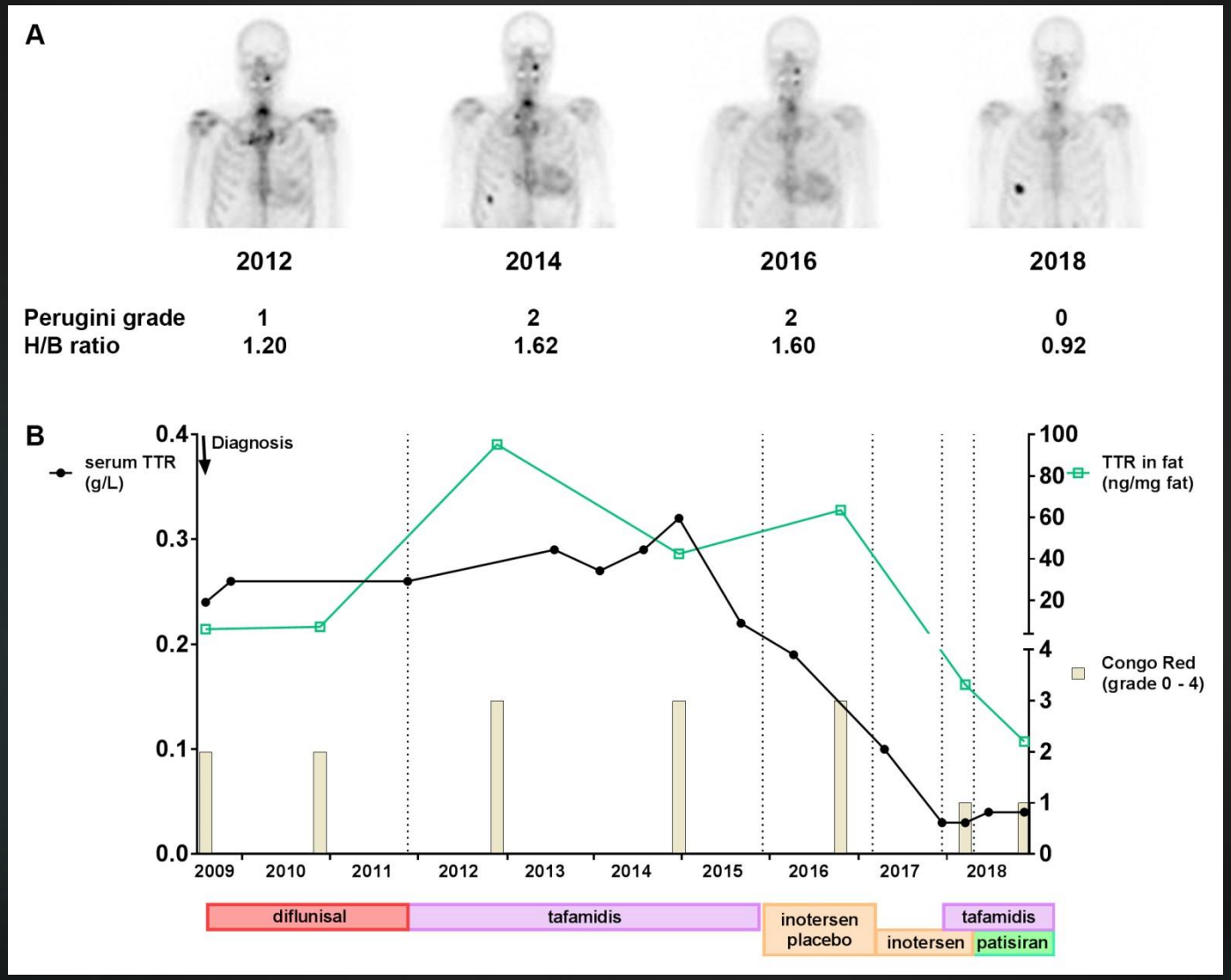


Circulation. 2019;139:431–443.

umcg

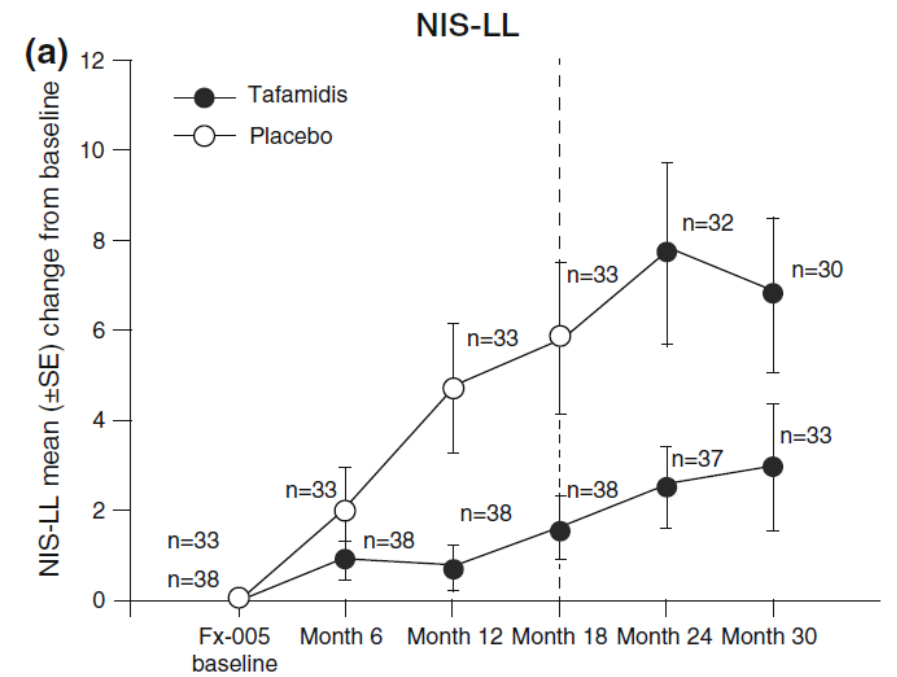
GrACE

Gene silencing: regressie amyloïd



Groothof et al. Mayo Clinic Proceedings, 2019

B. Transthyretine tetrameer stabiliseren
Tafamidis

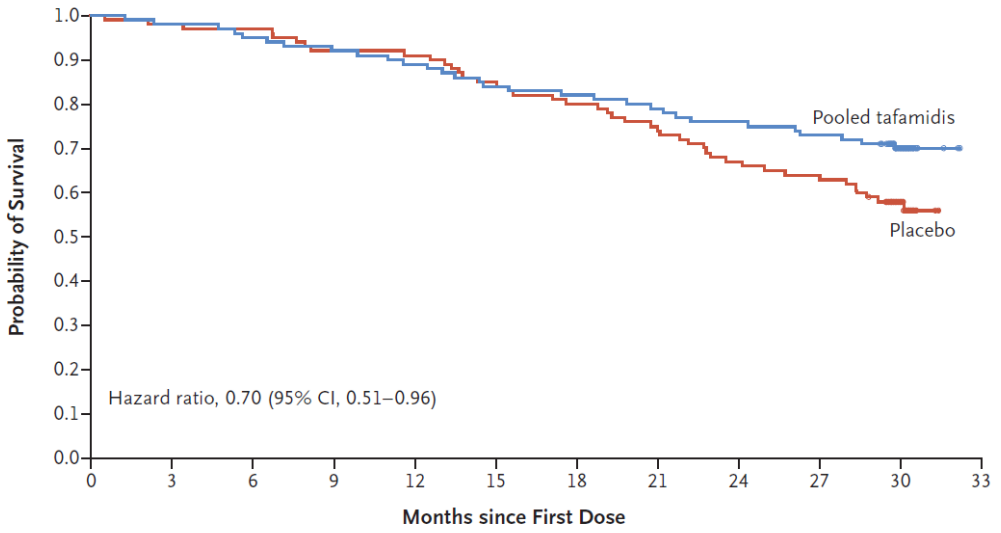


J Neurol (2013) 260:2802–2814

A Primary Analysis, with Finkelstein–Schoenfeld Method

	No. of Patients	P Value from Finkelstein–Schoenfeld Method	Win Ratio (95% CI)	Patients Alive at Mo 30	Average Cardiovascular-Related Hospitalizations during 30 Mo among Those Alive at Mo 30
				no. (%)	*per patient per yr*
Pooled Tafamidis	264	<0.001	1.70 (1.26–2.29)	186 (70.5)	0.30
Placebo	177			101 (57.1)	0.46

B Analysis of All-Cause Mortality



No. at Risk (cumulative no. of events)

Pooled tafamidis	264 (0)	259 (5)	252 (12)	244 (20)	235 (29)	222 (42)	216 (48)	209 (55)	200 (64)	193 (71)	99 (78)	0 (78)
Placebo	177 (0)	173 (4)	171 (6)	163 (14)	161 (16)	150 (27)	141 (36)	131 (46)	118 (59)	113 (64)	51 (75)	0 (76)

N Engl J Med 2018;379:1007-16.

GrACE

B. Transthyretine tetrameer stabiliseren

Diflunisal

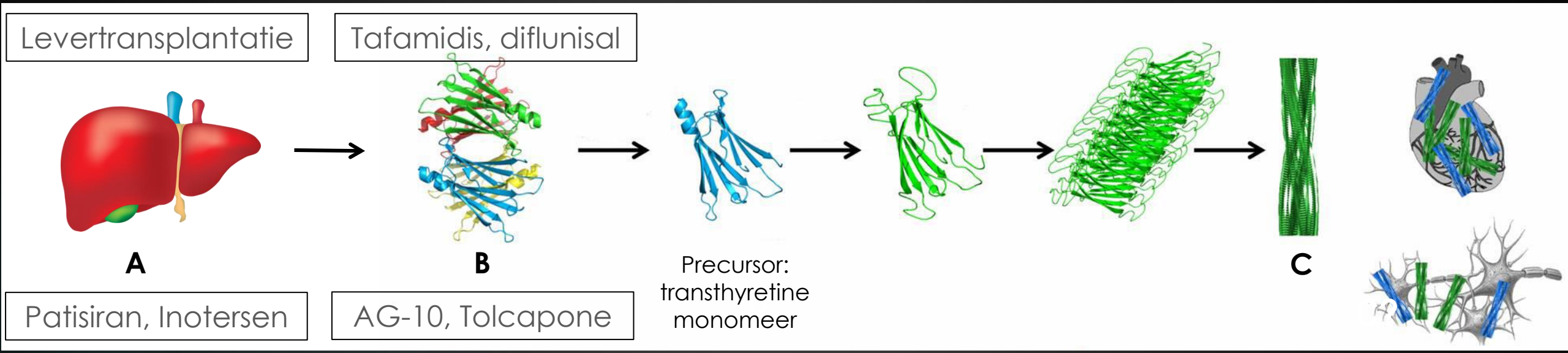
Primaire uitkomstmaat: neuropathie

Patiënten met erfelijke ATTR amyloïdose

	Placebo Change from Baseline	Diflunisal Change from Baseline	Difference Placebo-Diflunisal	P-value
Characteristic	**Mean (95% CI)**	**Mean (95% CI)**	**Mean (95% CI)**	
NIS				
Month 12	10.1 (6.9,13.3)	4.2 (1.5,7.0)	5.9 (1.8,10.0)	0.005
Month 24	22.8 (17.2,28.4)	6.7 (1.9,11.4)	16.1 (9.0,23.2)	<0.001
NISLL				
Month 12	6.0 (3.9,8.2)	3.3 (1.4,5.1)	2.8 (0.0,5.6)	0.051
Month 24	12.1 (8.7,15.5)	3.8 (1.0,6.7)	8.2 (4.0,12.5)	<0.001
SF36 Physical				
Month 12	−1.9 (−3.8,−0.1)	0.8 (−0.9,2.5)	−2.8 (−5.2,−0.3)	0.030
Month 24	−4.9 (−7.6,−2.2)	1.5 (−0.8,3.7)	−6.4 (−9.8,−2.9)	<0.001

JAMA. 2013 December 25; 310(24): 2658–2667.

Behandeling ATTR-amyloïdose



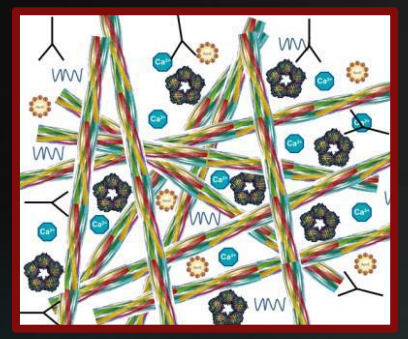
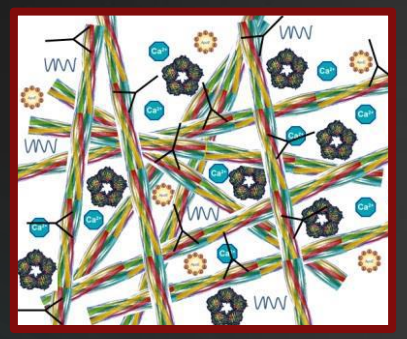
A. Productie transthyretine verminderen

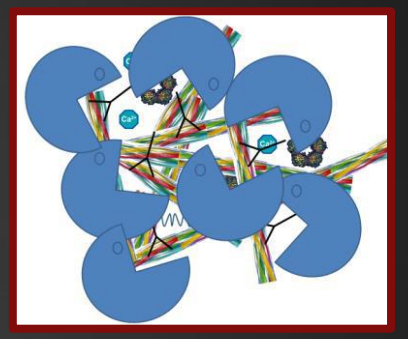
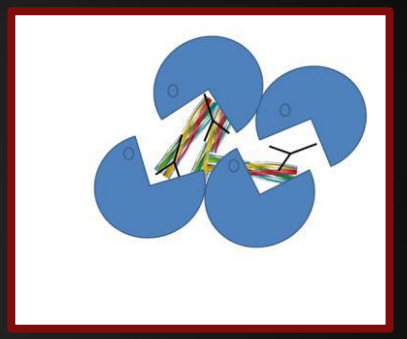
B. Transthyretine tetrameer stabiliseren

C. Amyloïd opruimen?

GrACE

Amyloïd opruimen

- Miridesap + dezamizumab: fase 2 studie beëindigd: vanwege negatief benefit/risk-profiel (N Engl J Med 2015; 373:1106-1114)
- CAEL-101 11-1FA: fase 1 studie succesvol, vervolg@
- GAIM-IgG1-Fc (Proclara): fase 1 studie succesvol, vervolg@
- …..

umcg

GrACE

Take home messages

- Je ziet het pas als je het door hebt (Johan Cruijff)
- Buikvetaspiraat (+SAP-scan) een goede eerste screeningsmethode (casus)
- Onmiskenbaar typeren van het amyloïd is cruciaal.
  - Upcomming: lasermicrodissectie met massa spectometrie nieuwe standaard van typeren
  - Genetisch onderzoek (genpanel amyloïdose)
- Basisprincipe van behandeling: aanvoer van het precursoreiwit verminderen. Hoe lager, hoe beter.
- Amyloïdose is een groep behandelbare ziekten!
- Gene silencing is een effectieve behandeling voor ATTR-amyloïdose maar dit principe zou ook effectief kunnen zijn bij andere typen amyloïdose (bijv. ApoA1, AA, etc)
- Vroege herkenning, typering en behandeling om gezondheidsverlies te beperken

umcg

GrACE

amyloid.nl

Afdeling Interne Geneeskunde v/h UMCG

umcg

GrACE