

(Non AL) Amyloïdosis: nieuwe mogelijkheden in de diagnostiek en behandeling

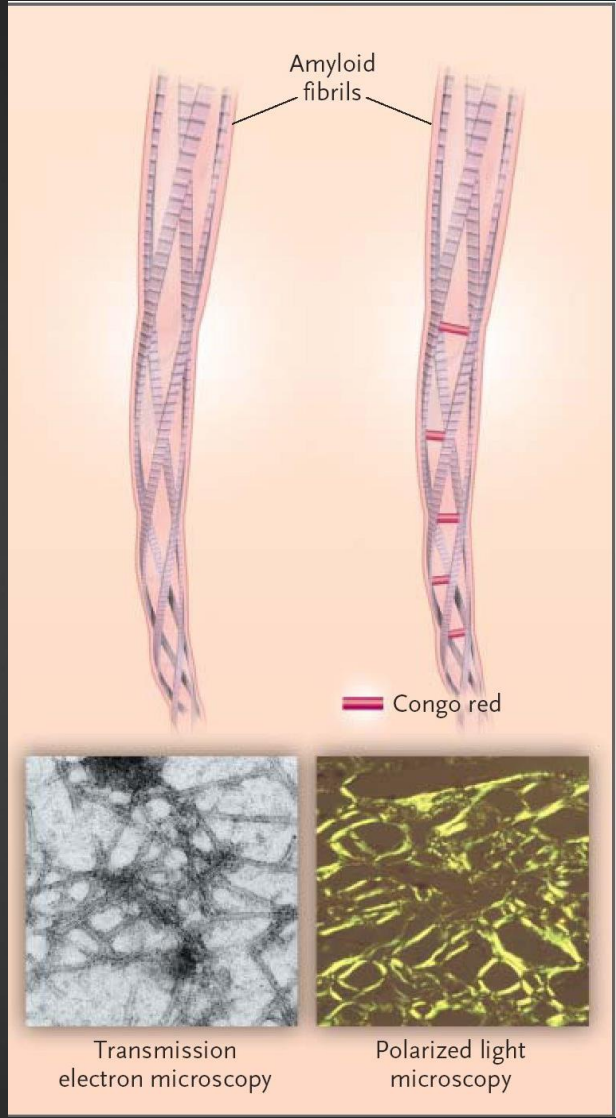
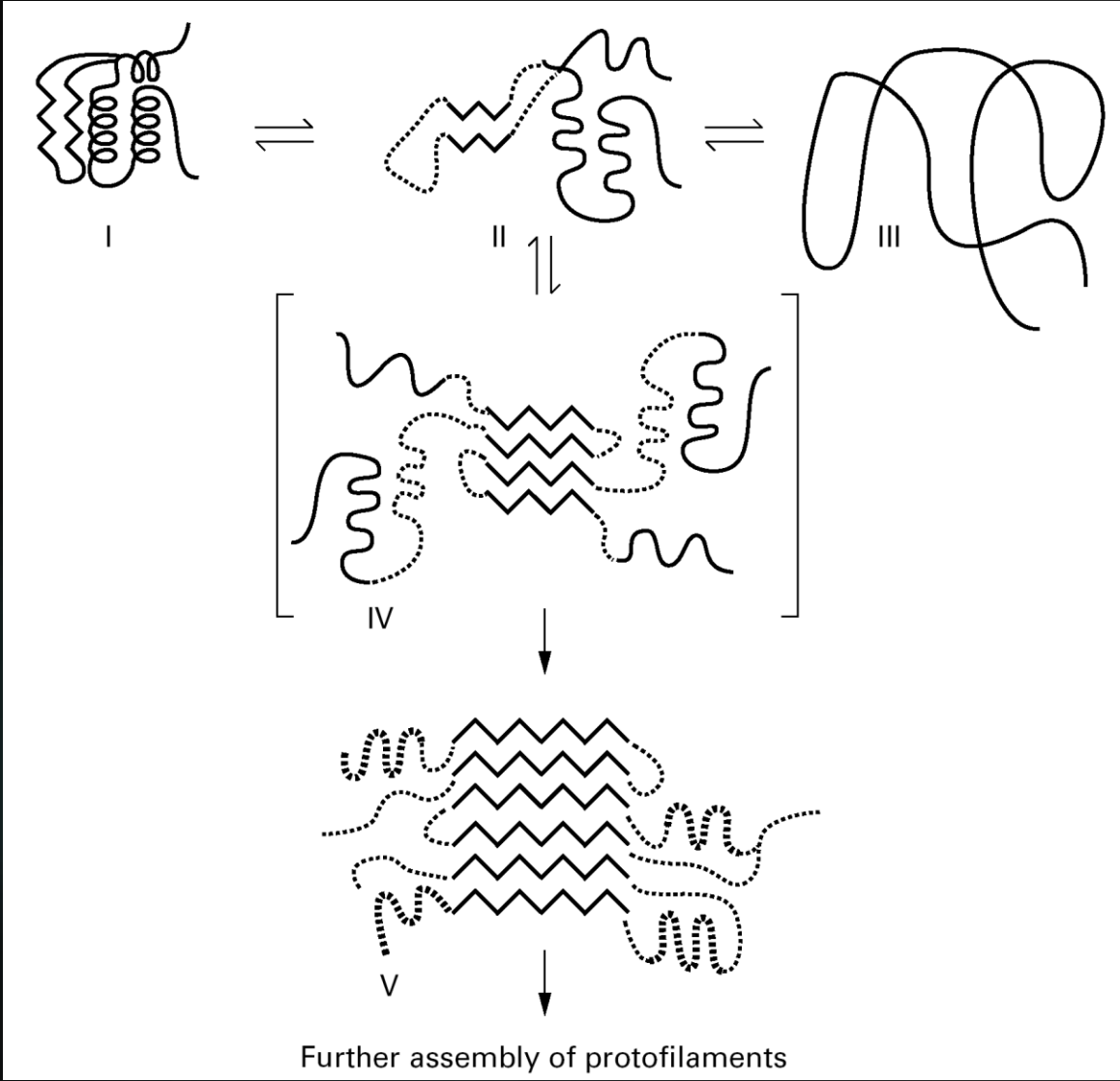
30^e Workshop Nefrologie Papendal

HANS NIENHUIS - UMCG



Disclosure belangen spreker

- ▶ Een adviserende rol bij Pfizer en Alnylam

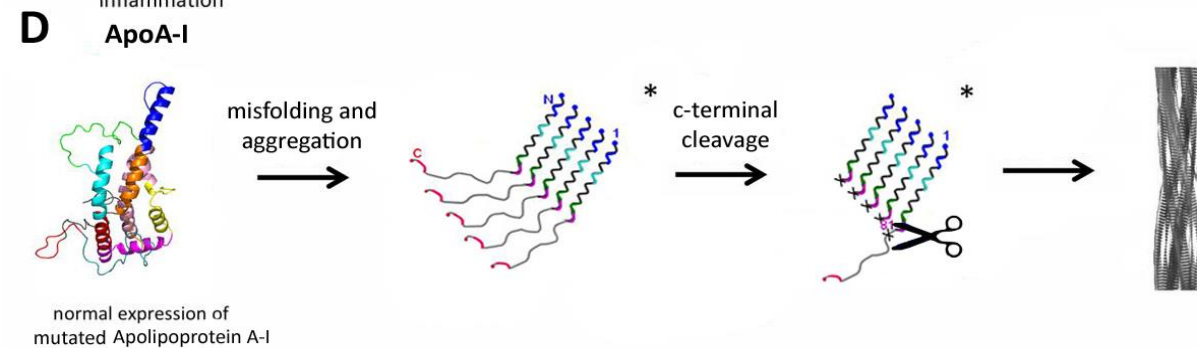
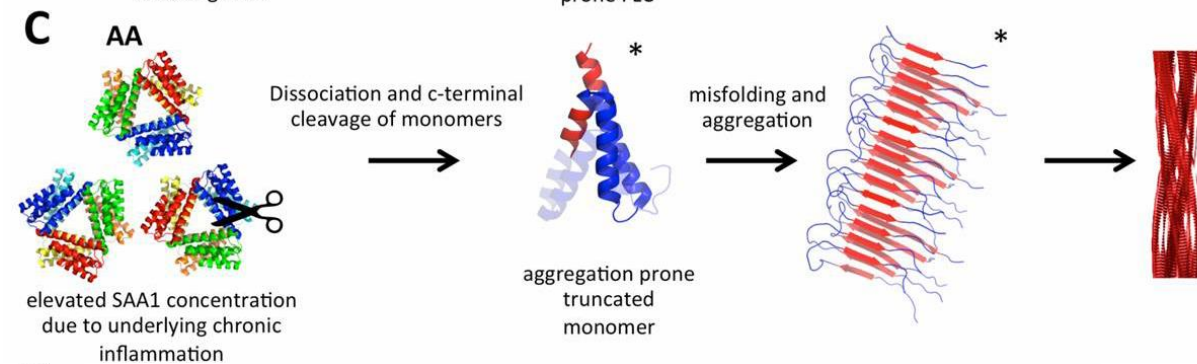
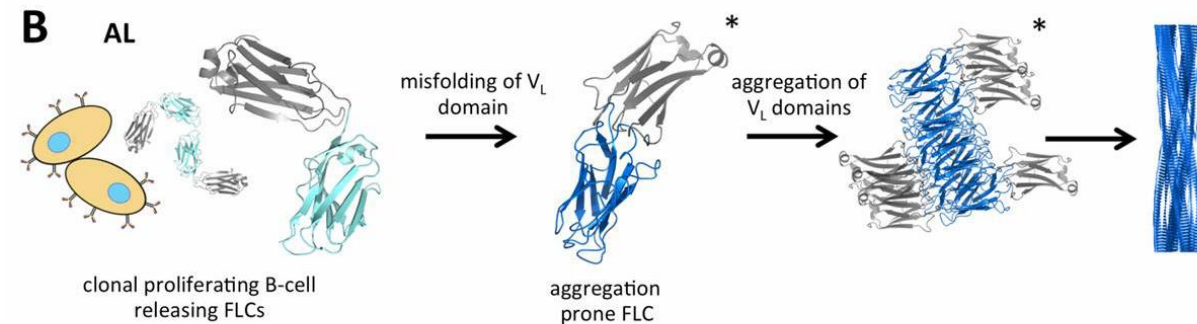
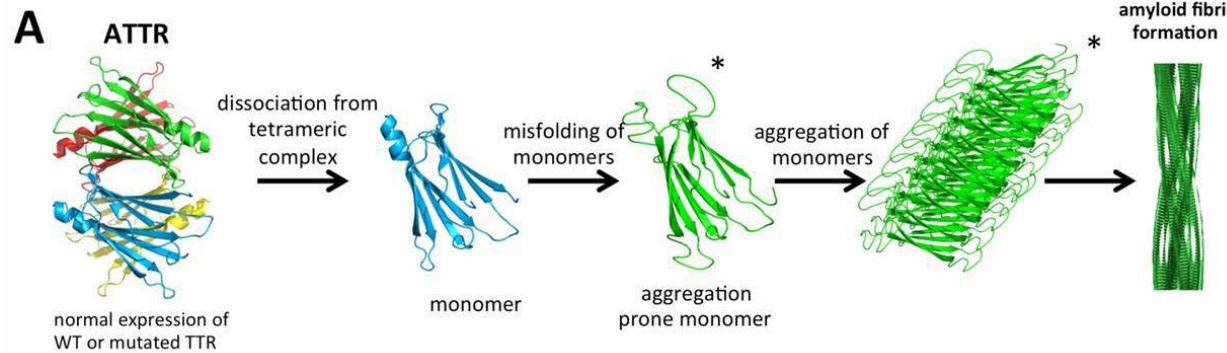


Gillmore, Thorax 1999

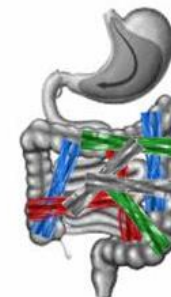
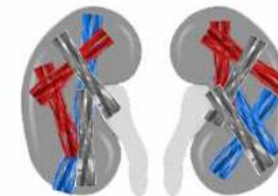
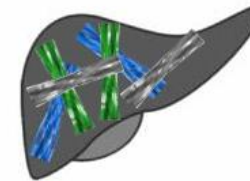
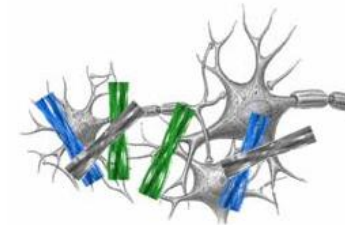
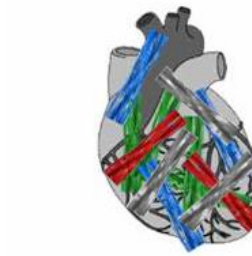
Renale amyloidose

Table 2. Reported precursor proteins in renal amyloidosis

Amyloid type	Renal distribution	Extra-renal involvement
Ig-related (AL, AH, and AHL)	All compartments: glomeruli most common	All organs with exception of central nervous system
AA	All compartments: glomeruli most common	All organs with exception of central nervous system
ALect2	All compartments: interstitium most common	Lung, liver, adrenal gland, spleen and colon
AFib	Glomerular deposition: extra-glomerular deposits are less common	Adrenal gland, spleen and peripheral nervous system
ALys	All compartments: glomeruli and arterioles most common	Liver, GI tract, spleen, lymph node, skin and salivary gland
AApo AI	All compartments: medullary interstitium most common	Liver, heart, skin, larynx, palate, peripheral nervous system and testes
AApo AII	All compartments: glomeruli and small vessels most common	Adrenal glands and small vessels of other organs
AApo AIV ATTR	Medullary interstitium All compartments: glomeruli and arterioles most common	Heart ^a Peripheral nervous system, autonomic nervous system, heart, GI tract and eye
AGel	Predominantly glomerular	Cornea, peripheral nervous system and skin



deposition in various Organs



Herkennen van patronen

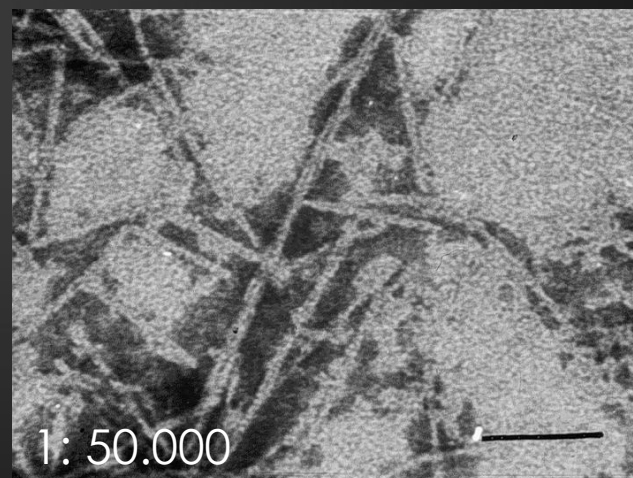
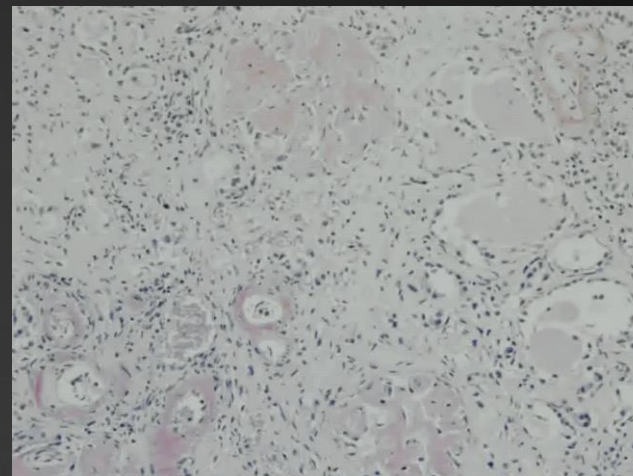
- ▶ **Awareness** is cruciaal voor het vroegtijdig stellen van de diagnose
- ▶ Klinische verdenking bij:
 - ▶ **Proteïnurie of achteruitgang nierfunctie** in patiënt met **chronische inflammatie** of **plasmaceldyscrasie** (M-proteïne/VLKs)
 - ▶ **Organomegalie of orgaandysfunctie** in een patiënt met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

Diagnostisch proces

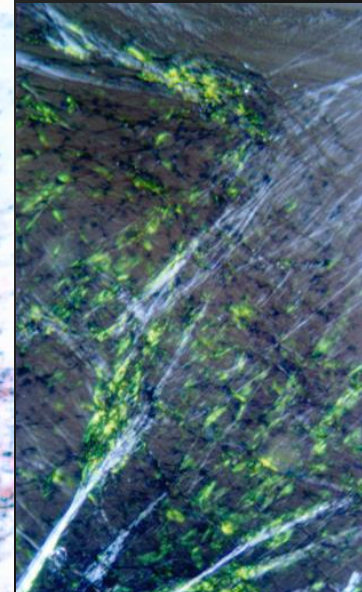
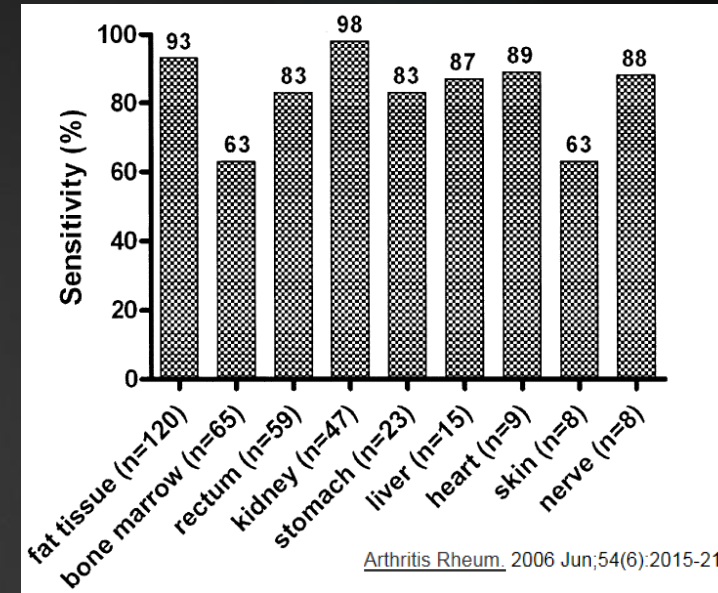


Amyloïd aantonen

- ▶ **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

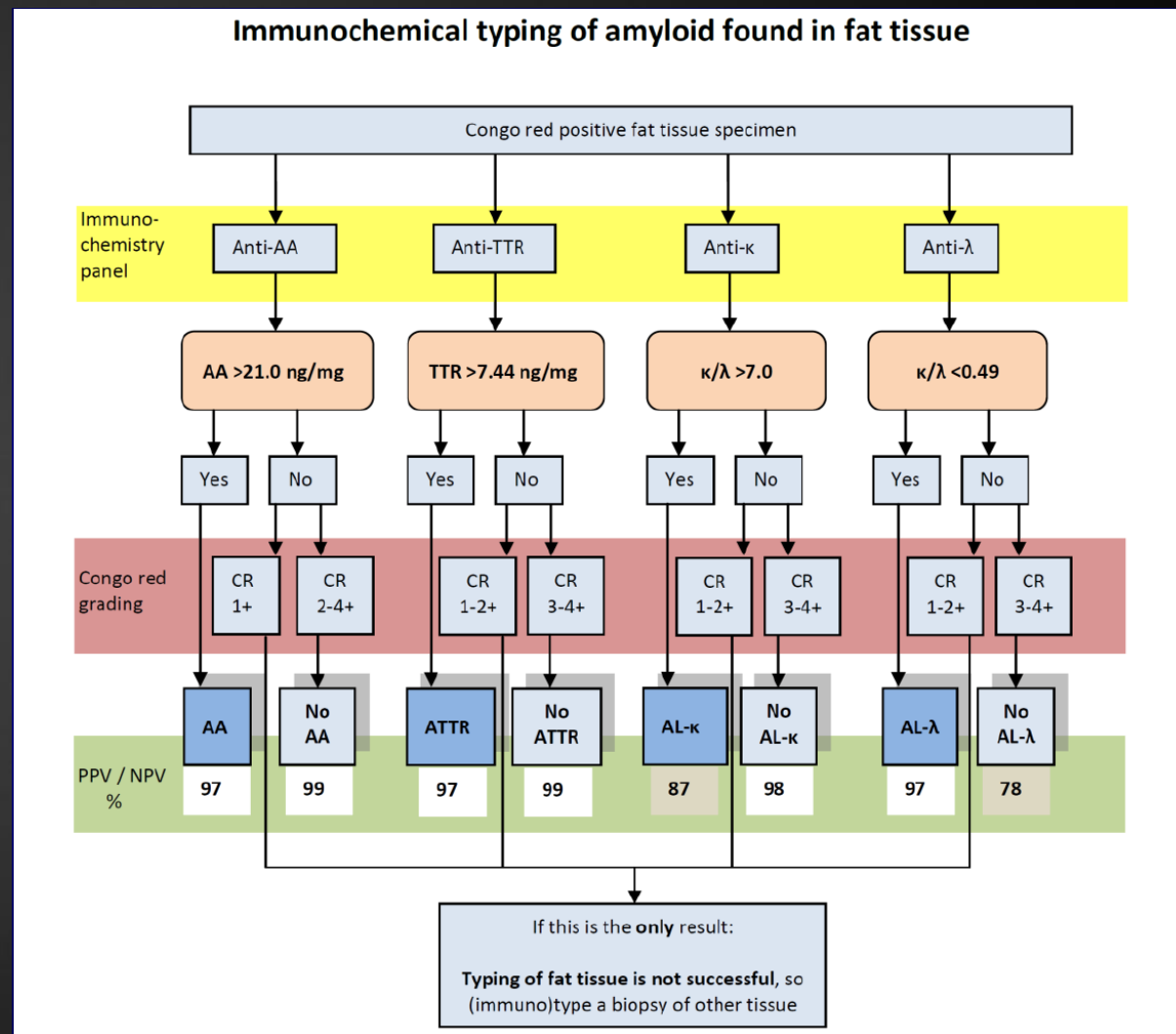


Buikvetaspira



Amyloïd typeren

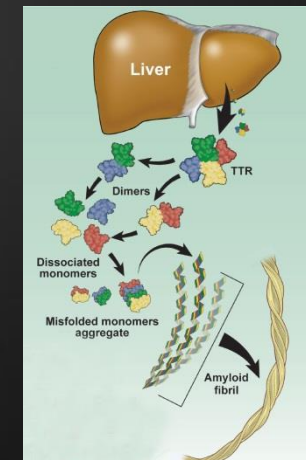
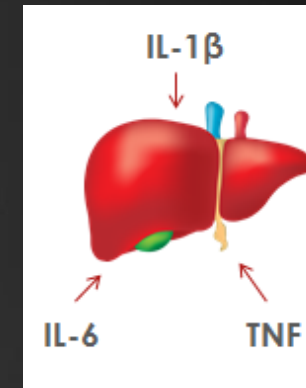
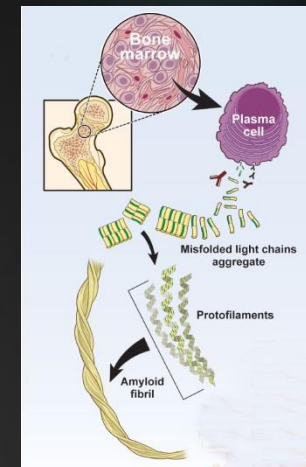
- ▶ Immunohistochemisch
 - ▶ Kleuring biopten
 - ▶ Betrouwbaar voor AA
 - ▶ Acceptabel voor ATTR
 - ▶ Vaak niet conclusief voor AL
 - ▶ ELISA panel
- ▶ Proteomics (laser microdissectie + MS)
- ▶ Skeletscintigrafie/SAP-scan: patroon van orgaanbetrokkenheid
- ▶ Genetisch onderzoek
 - ▶ Genpanel: o.a. TTR,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



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

Vaststellen onderliggende ziekteproces

- ▶ AL-amyloïdose:
 - ▶ BM-diagnostiek: plasmaceldyscrasie
 - ▶ Precursoreiwit: VLK lambda of kappa, M-proteïne
- ▶ AA-amyloïdose:
 - ▶ Onderliggende inflammatoire proces (*Brunger et al. Causes of AA-amyloidosis: a systematic review. Amyloid 2019 Nov 25:1-12*)
 - ▶ Serum amyloïd A
- ▶ Erfelijke amyloïdose
 - ▶ Genetisch onderzoek: mutatie
 - ▶ Precursoreiwit: afhankelijk van betrokken gen



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.

Mw. D, 54jr

- ▶ Voorgeschiedenis:

Chronische hepatitis B met lage titer

2017: COPD met bronchiëctasiën en recidiverende LWIs. Longbiopt: amyloïd.

2017: Analyse nierinsufficiëntie (kreat 157umol/l, 24-uurs urine: 3 gr eiwit/24uur). Nierbiopsie gecompliceerd door bloeding waarna nierinsufficiënt waarvoor intermitterende hemodialyse. Biopt: amyloïd.

- ▶ Overname (IC) ter nadere analyse amyloïdose
Hemodynamische instabiliteit, mogelijk ten gevolge van SIRS bij cardiale betrokkenheid van amyloïdose.

Mw. D, 54jr

► Voorgeschiedenis:

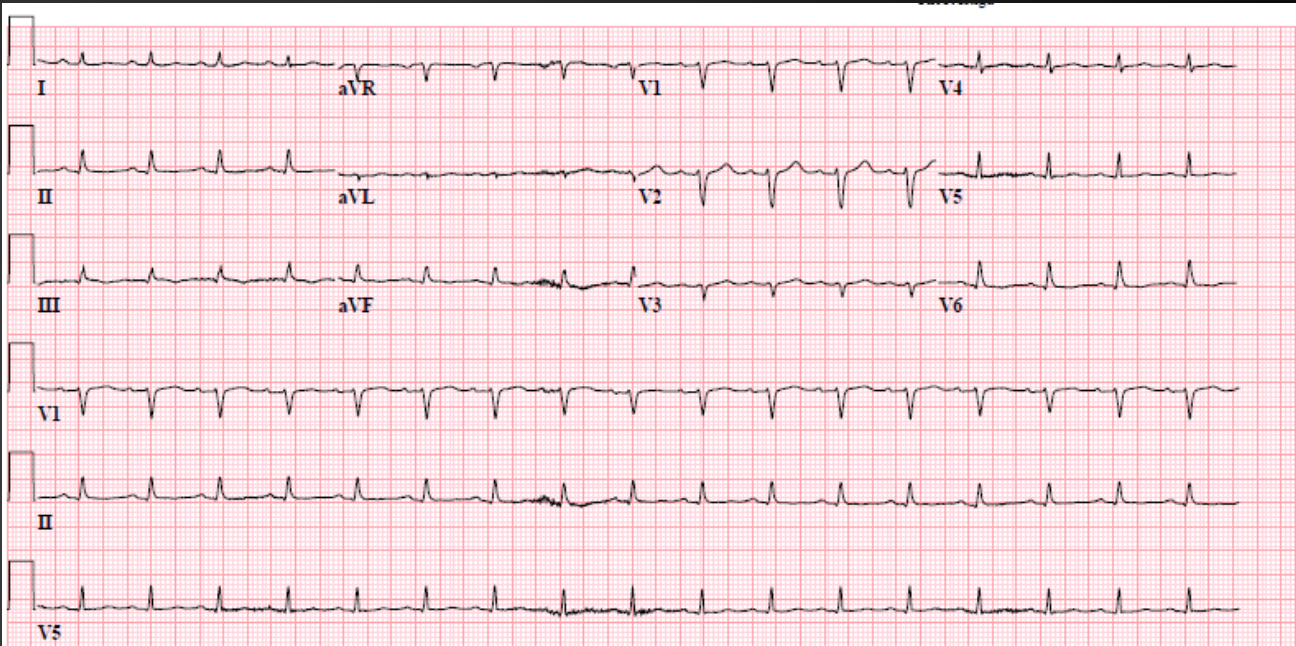
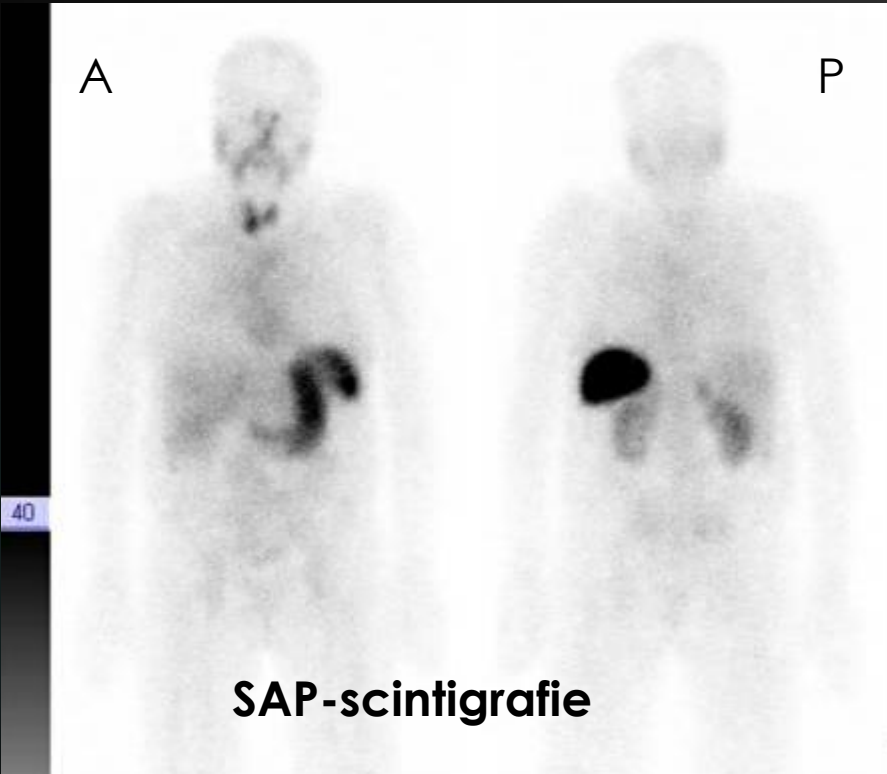
Chronische hepatitis B met lage titer

2017: COPD met bronchiëctasiën en recidiverende LWIs. Longbiopt: amyloïd.

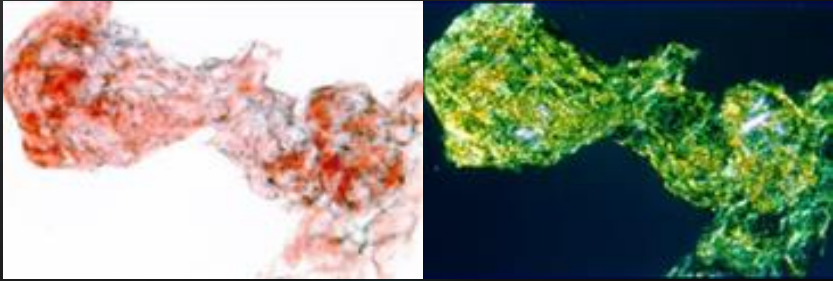
2017: Analyse nierinsufficiëntie (kreat 157umol/l, 24-uurs urine: 3 gr eiwit/24uur). Nierbiopsie gecompliceerd door bloeding waarna nierinsufficiënt waarvoor intermitterende hemodialyse. Biopt: amyloïd. IHC: AA-amyloïd.

► Overname (IC) ter nadere analyse AA-amyloïdose Hemodynamische instabiliteit, mogelijk ten gevolge van SIRS bij cardiale betrokkenheid van amyloïdose.

Mw. D, 54jr



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



Basisprincipe behandeling

Groninger Gootsteenmodel

A. Amyloid growth

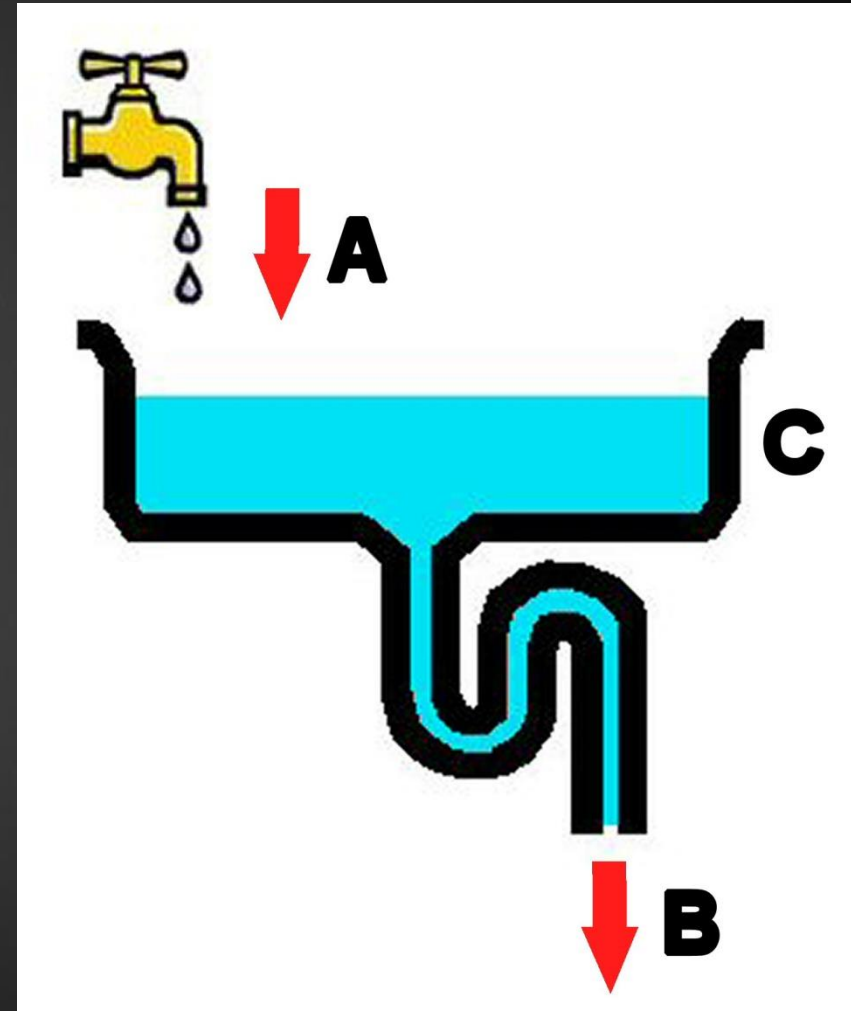
B. Amyloid breakdown

C. Amyloïd load

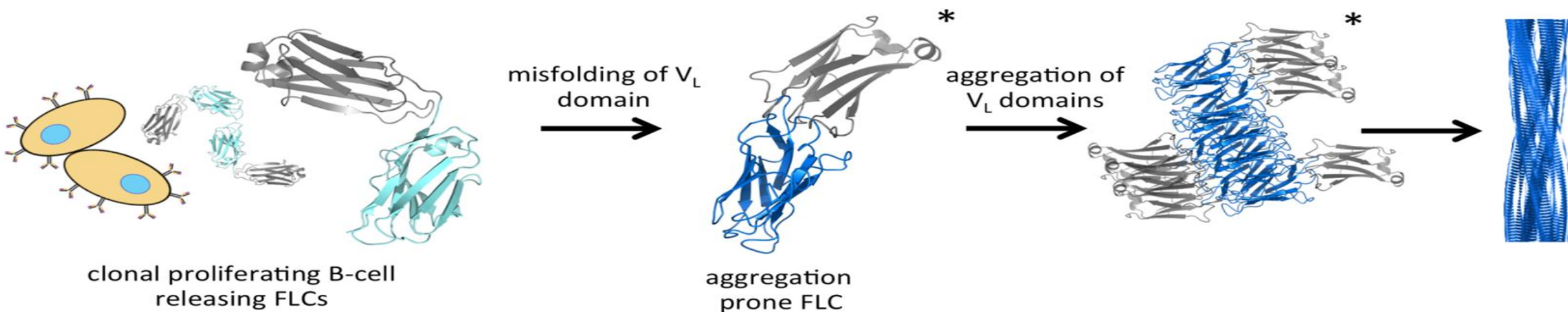
Doel van behandeling:

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

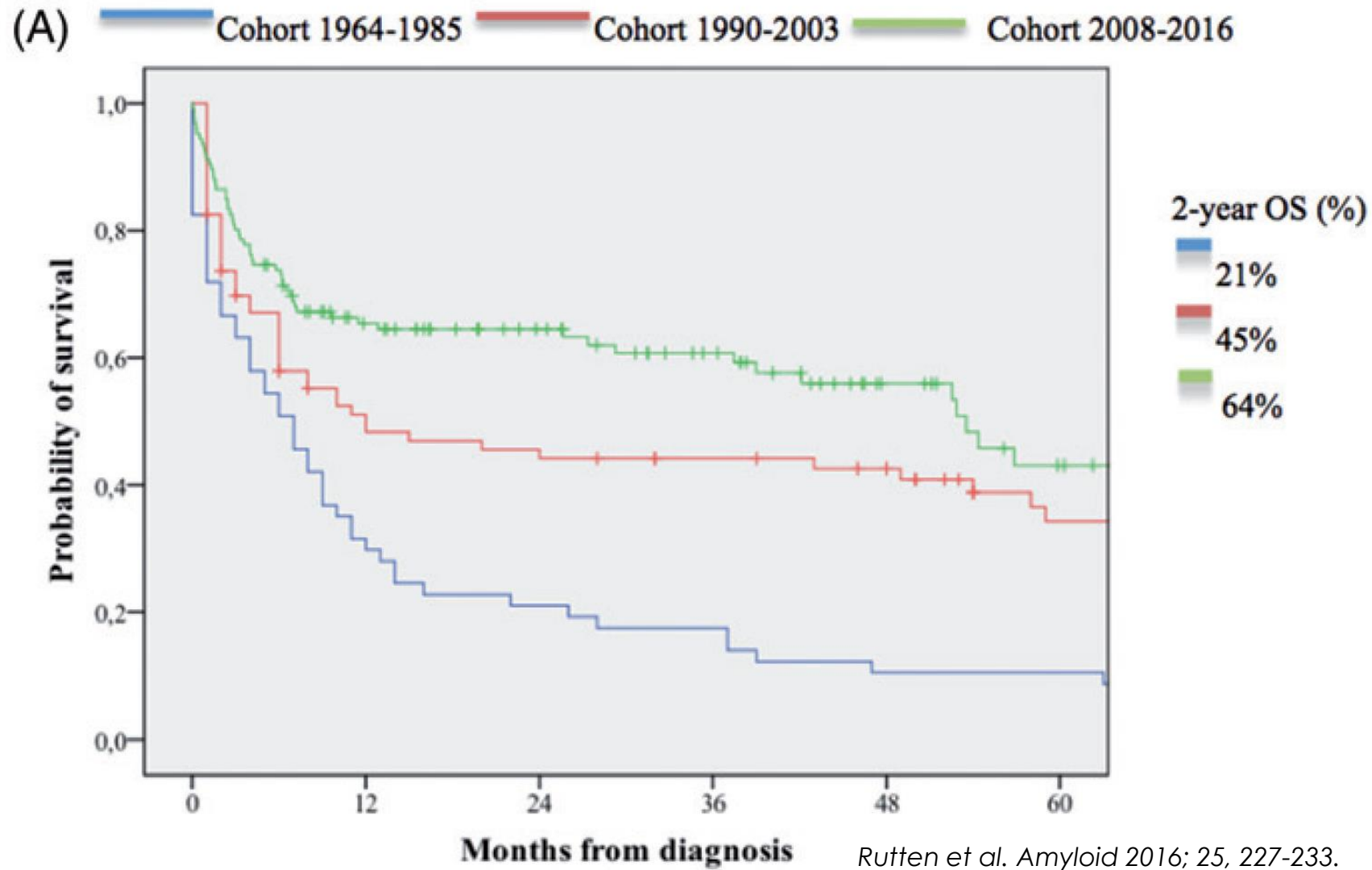
Leven met **C**



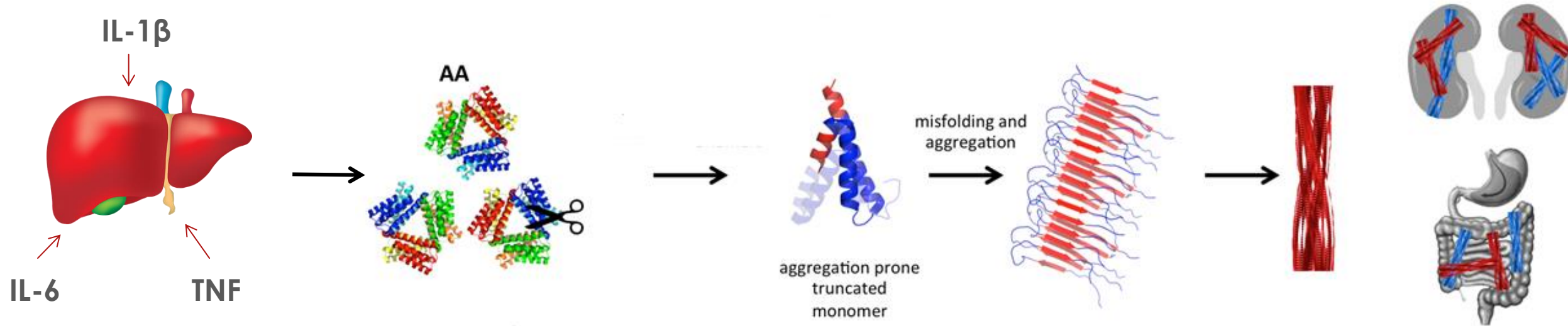
Behandeling AL-amyloïdose



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



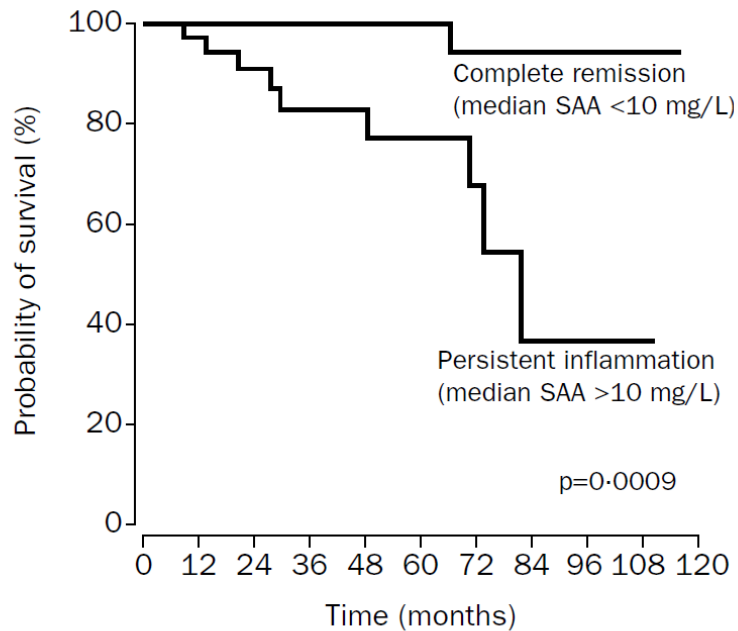
Behandeling AA-amyloïdose



- ▶ 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

Behandeling AA-amyloïdose

Verlagen SAA <4mg/l



Number at risk

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

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

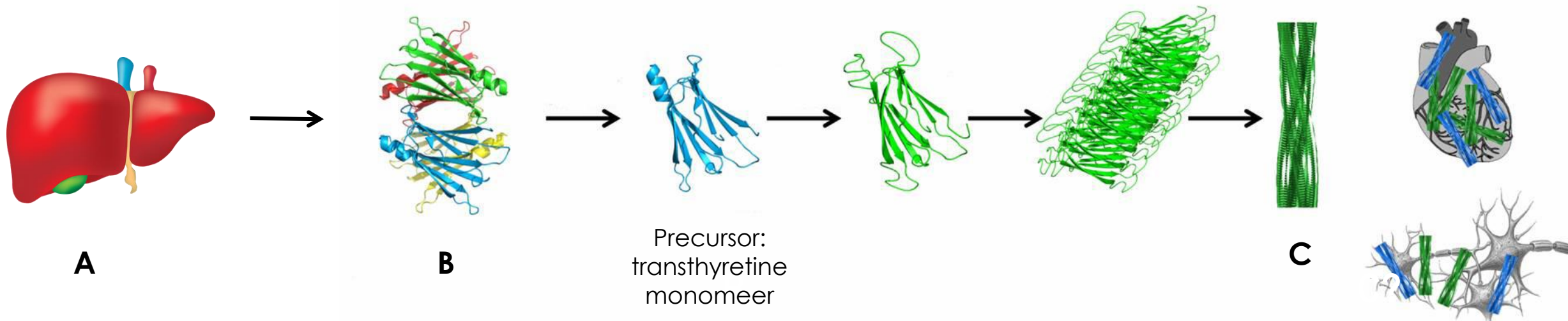
Table 3. Unadjusted Relative Risk of Death Associated with the Most Recent Median Annual SAA Concentration during Follow-up.*

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

Behandeling ATTR-amyloïdose



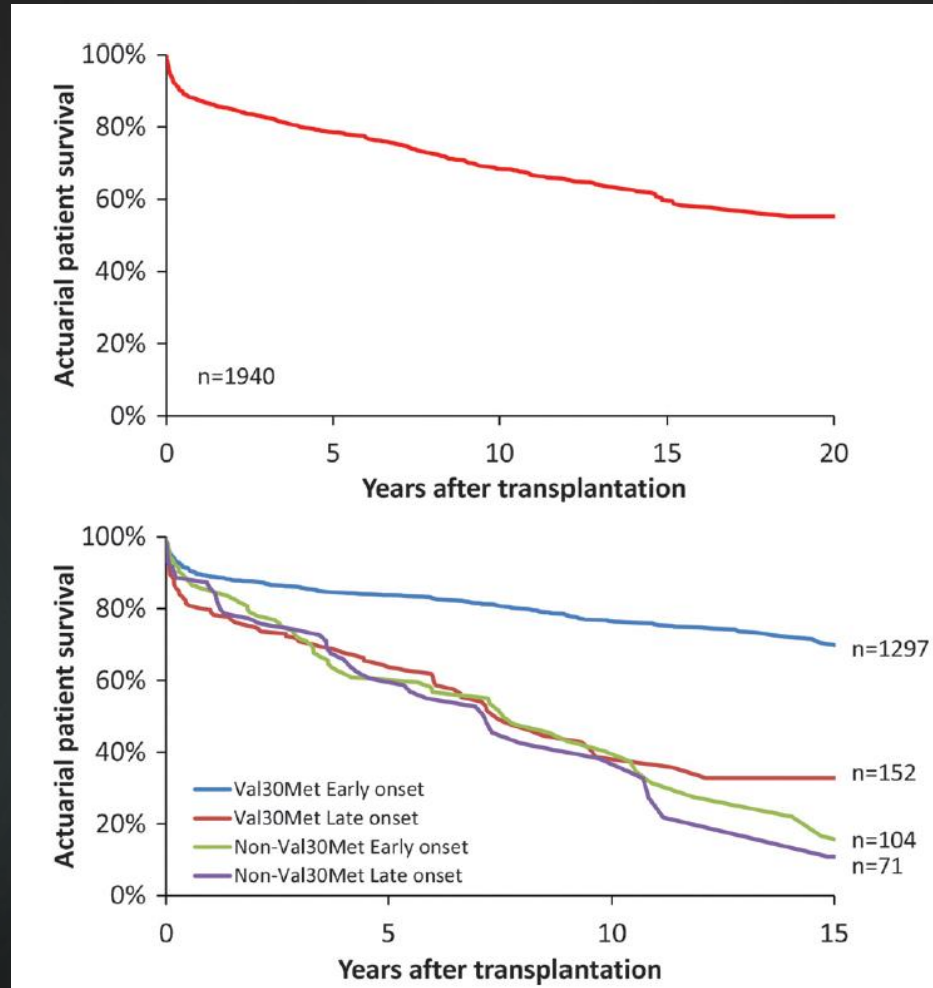
A. Productie transthyretine verminderen

B. Transthyretine tetrameer stabiliseren

C. Amyloïd opruimen?

A. Productie transthyretine verminderen

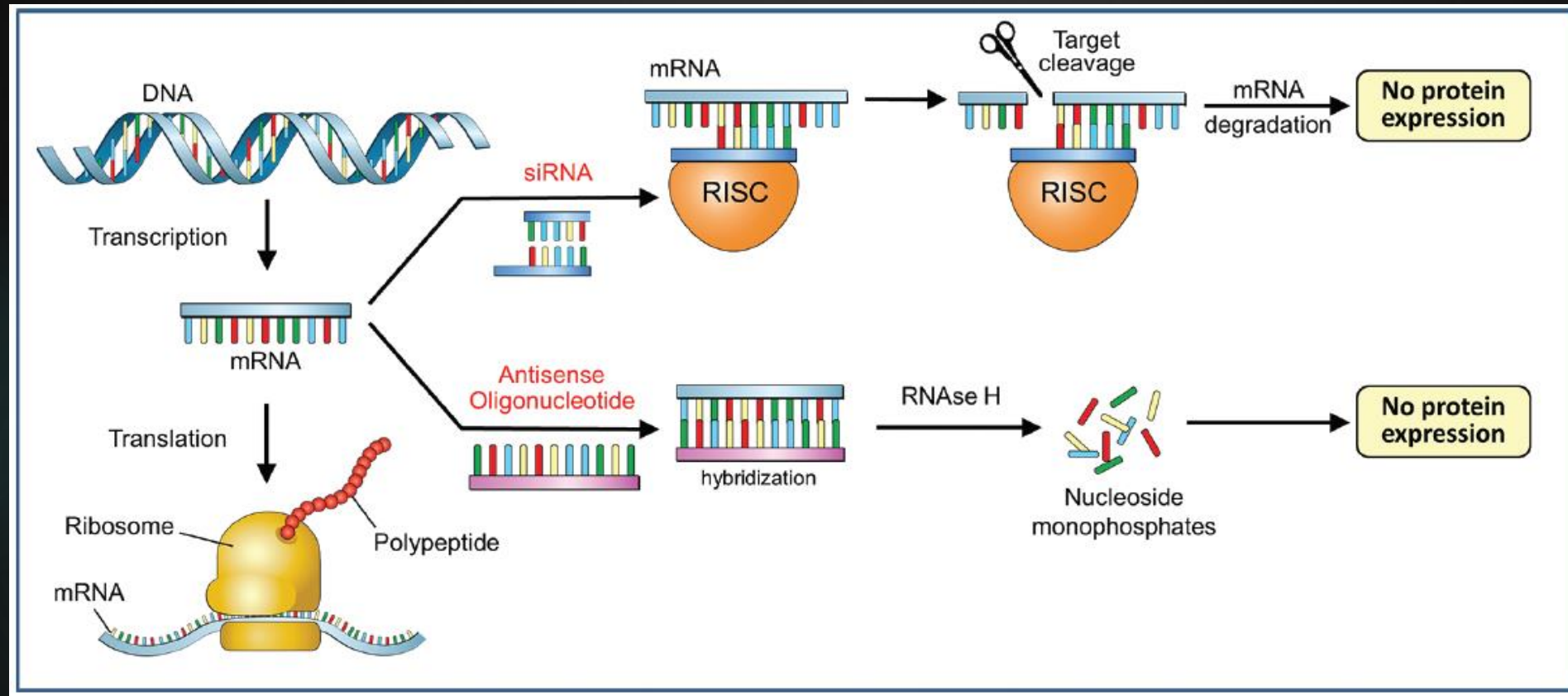
Levertransplantatie



(Transplantation 2015;99: 1847–1854)

A. Productie transthyretine verminderen

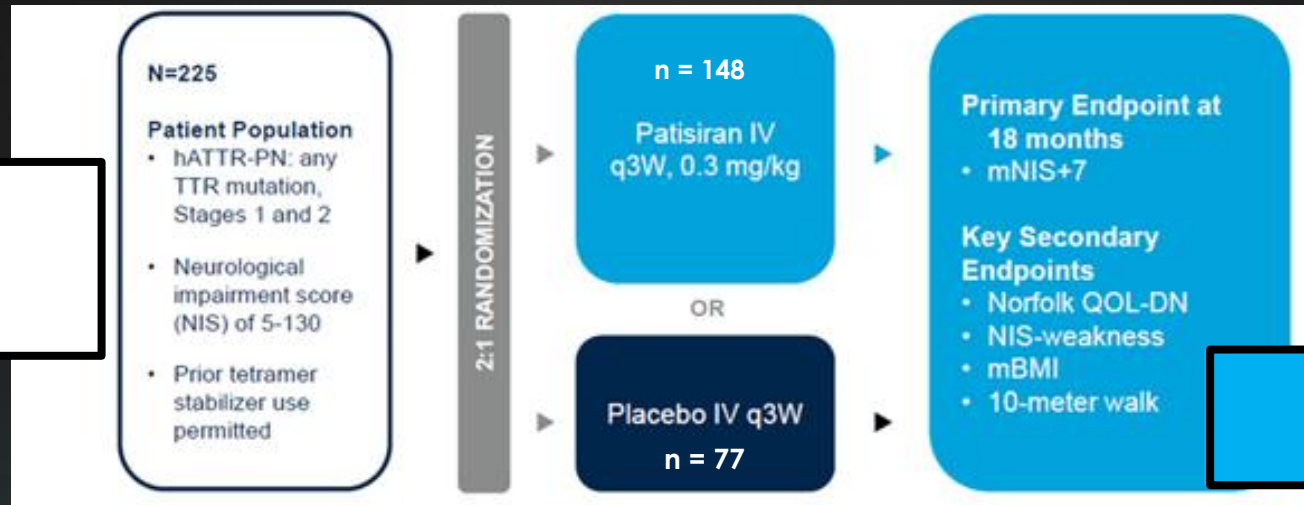
Gene silencing



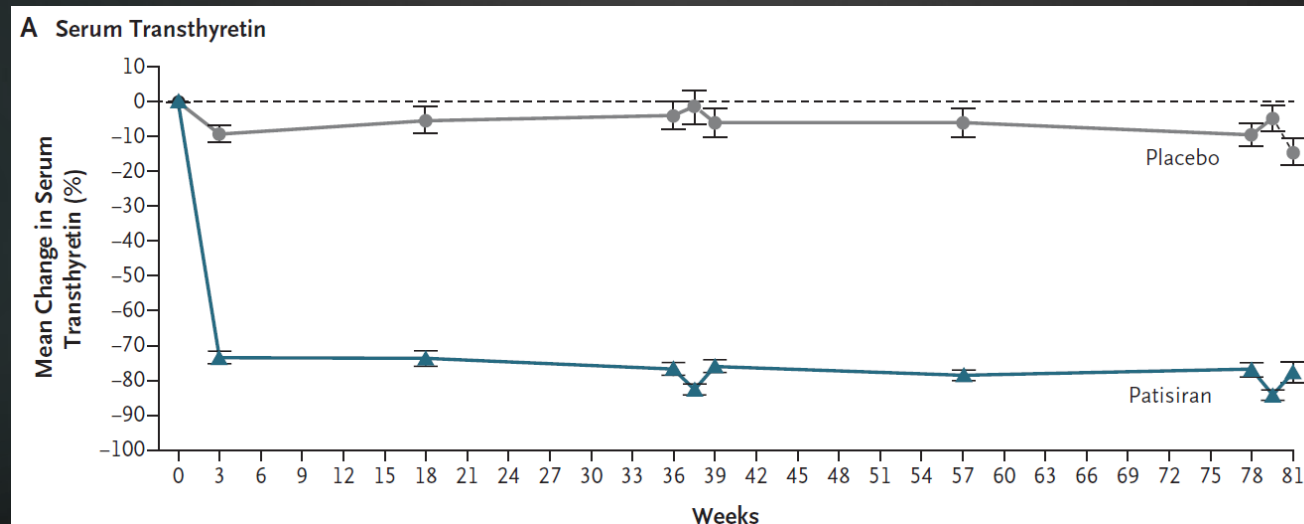
Heart 2017;103:812–817.

Gene silencing: patisiran

Patiënten met
erfelijke ATTR-
amyloïdose



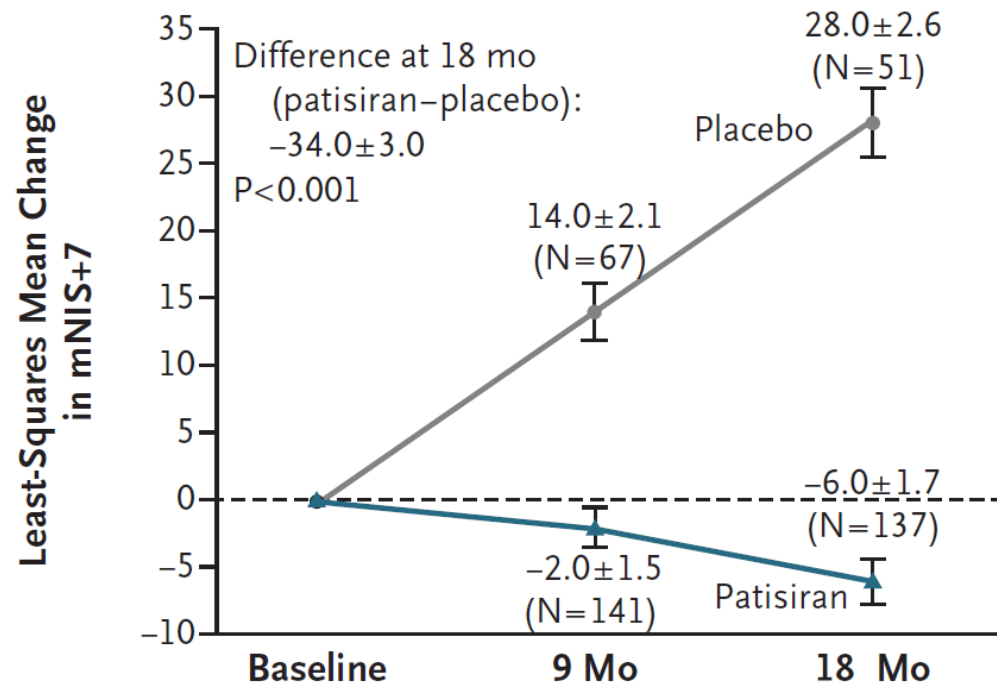
Primaire uitkomstmaat:
neuropathie



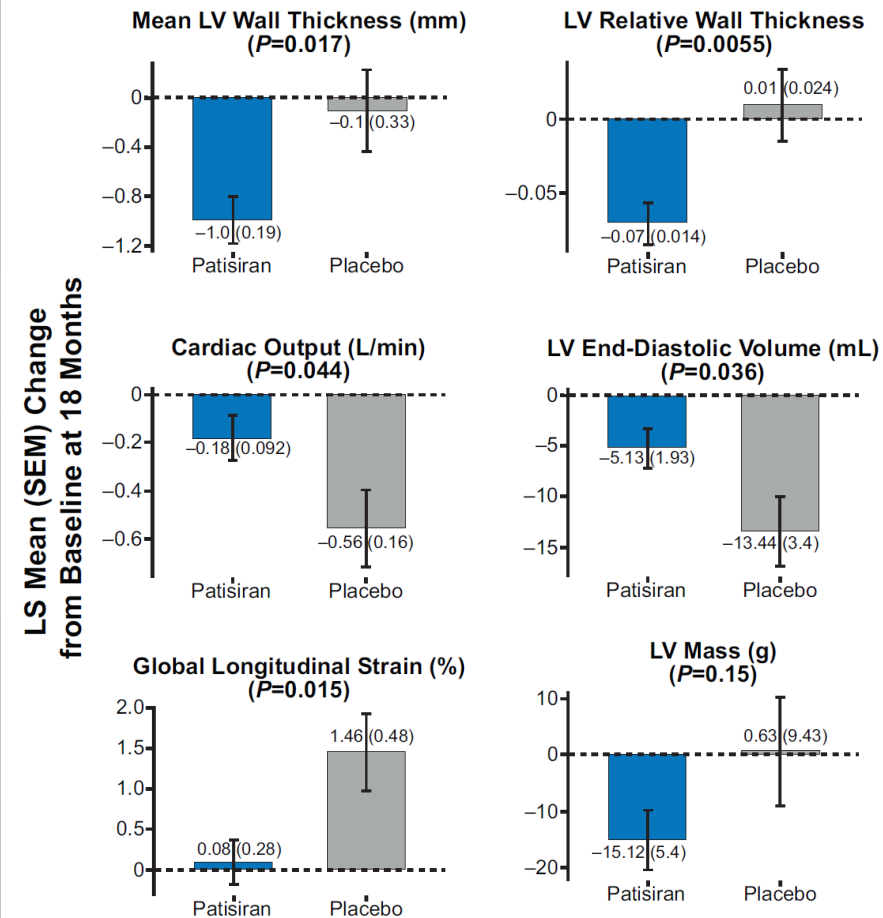
N Engl J Med 2018;379:11-21.

Gene silencing: patisiran

B mNIS+7

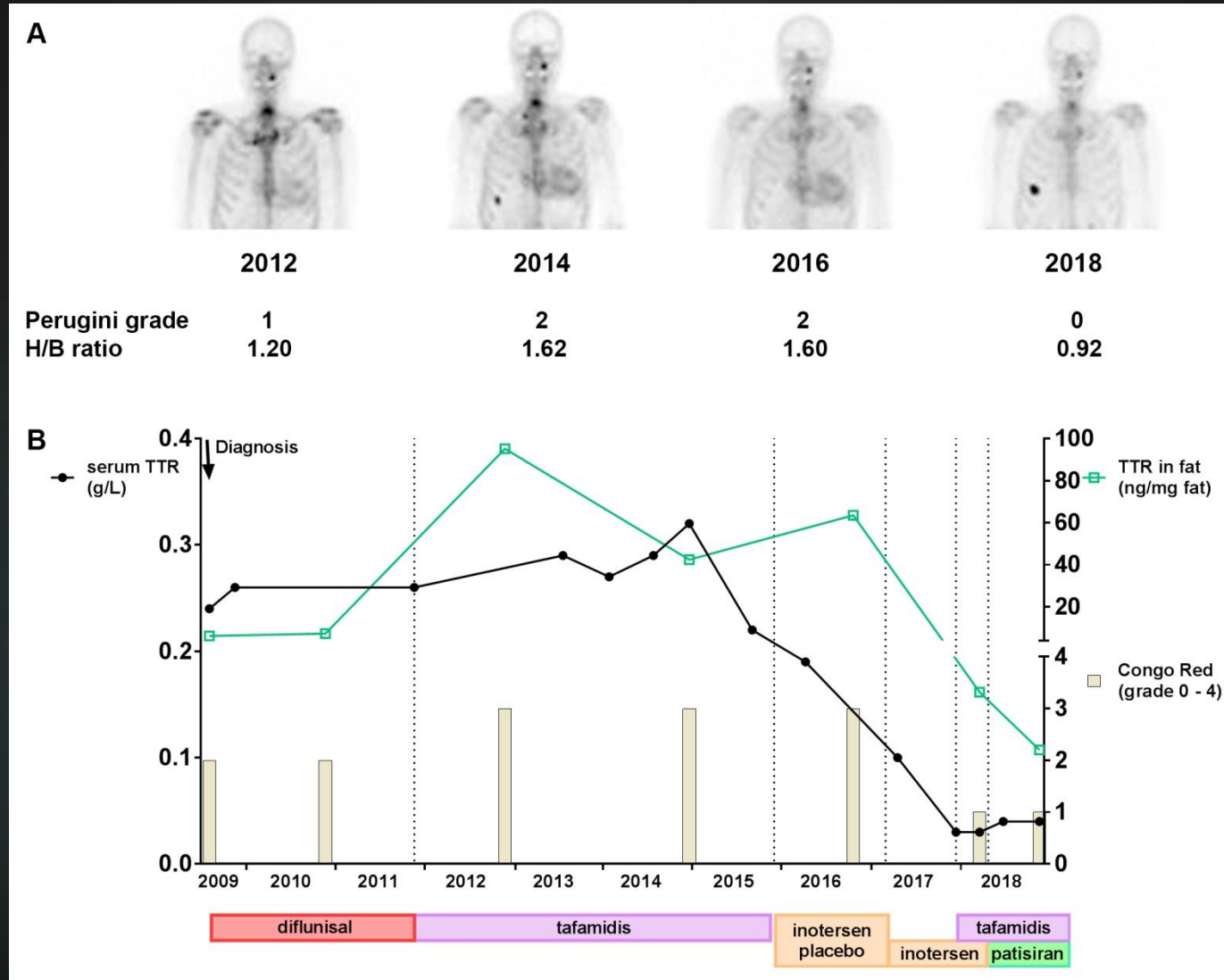


N Engl J Med 2018;379:11-21.



Circulation. 2019;139:431-443.

Gene silencing: regressie amyloïd



Groothof et al. Mayo Clinic Proceedings, accepted for publication

Gene silencing: inotersen

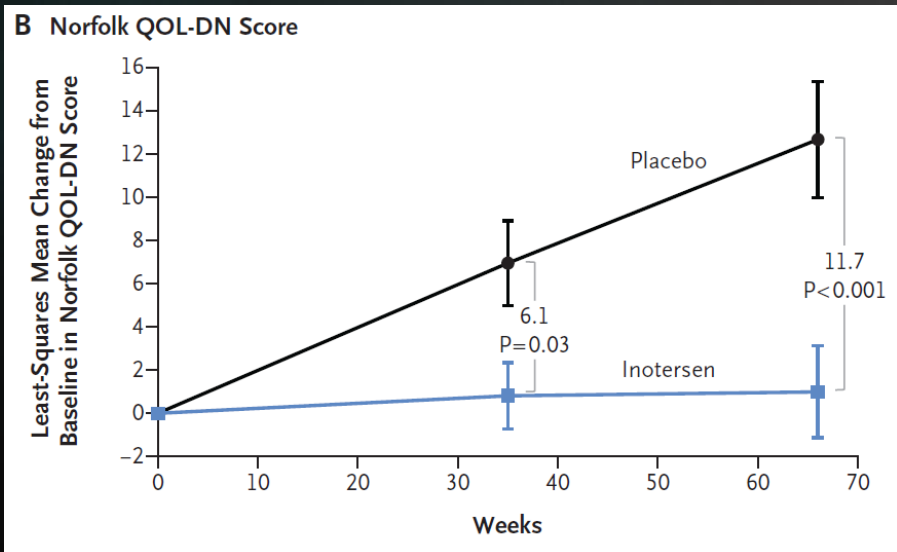
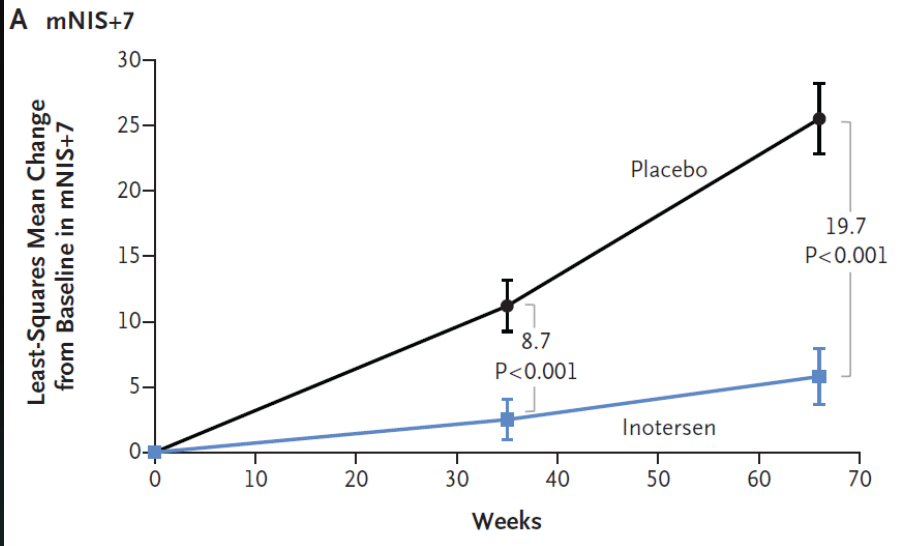
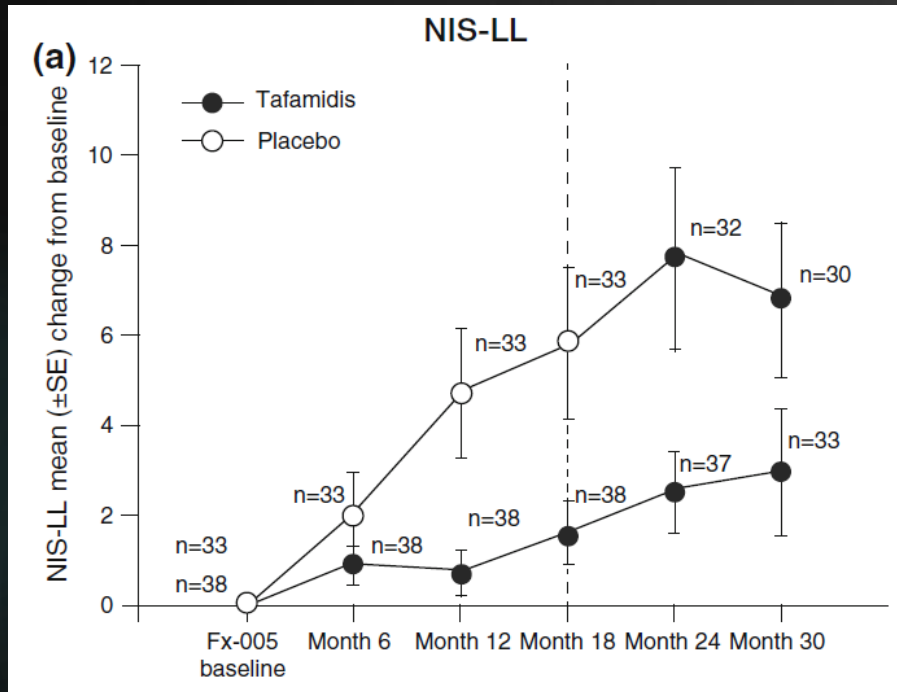


Table 2. Summary of Adverse Events.*

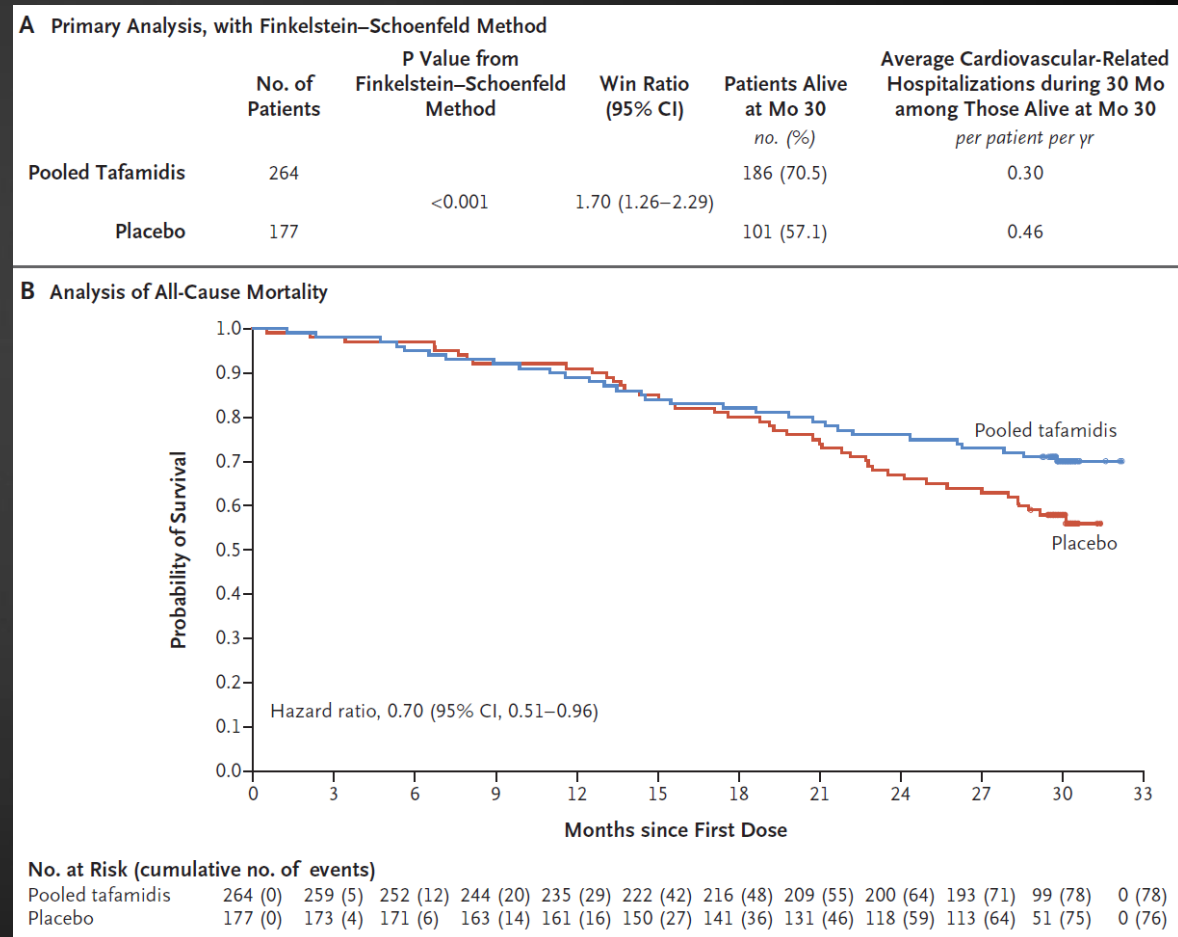
Event	Placebo (N = 60)	Inotersen (N = 112)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	60 (100)	111 (99)
Event related to trial regimen†	23 (38)	87 (78)
Any serious adverse event	13 (22)	36 (32)
Event related to trial regimen†	1 (2)	8 (7)
Glomerulonephritis	0	3 (3)‡
Thrombocytopenia	0	2 (2)
Deep-vein thrombosis	1 (2)	1 (<1)
Intracranial hemorrhage	0	1 (<1)§
Tubulointerstitial nephritis	0	1 (<1)¶
Pulmonary embolism	0	1 (<1)
Embolitic stroke	0	1 (<1)
Myelopathy	0	1 (<1)
Death	0	5 (4)

N Engl J Med 2018;379:22-31.

B. Transthyretine tetrameer stabiliseren Tafamidis



J Neurol (2013) 260:2802–2814



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

B. Transthyretine tetrameer stabiliseren

Diffunisal

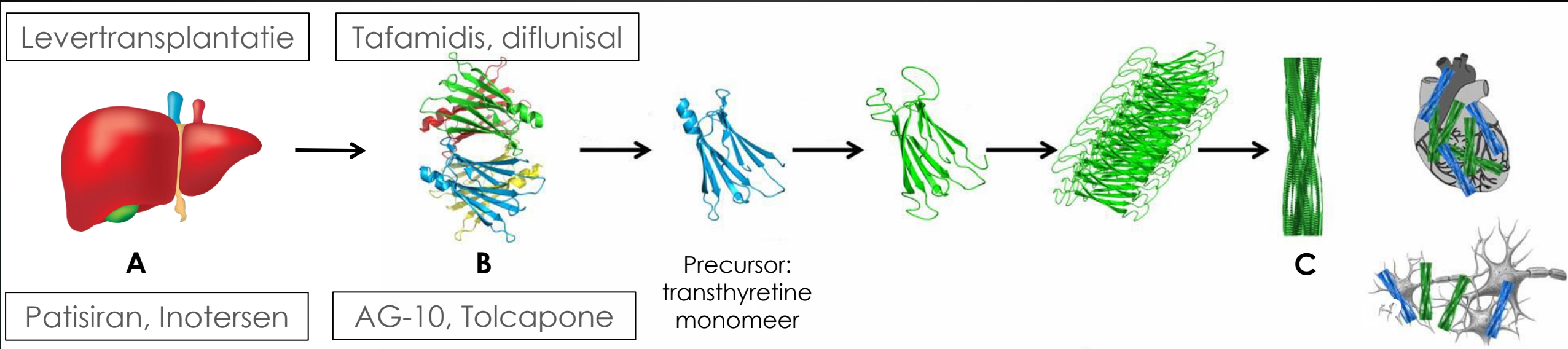
Primaire uitkomstmaat:
neuropathie

Patiënten met
erfelijke ATTR
amyloïdose

	Placebo Change from Baseline	Diffunisal Change from Baseline	Difference Placebo-Diffunisal	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

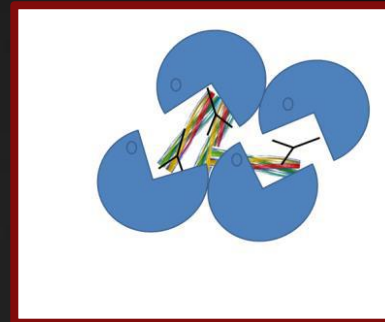
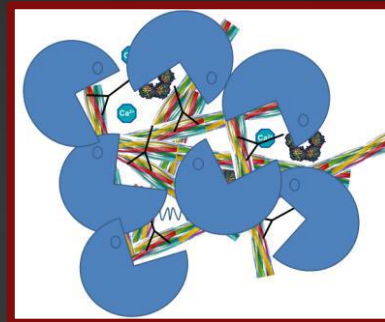
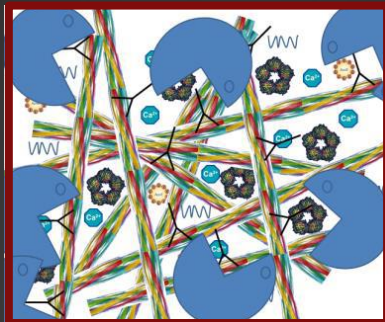
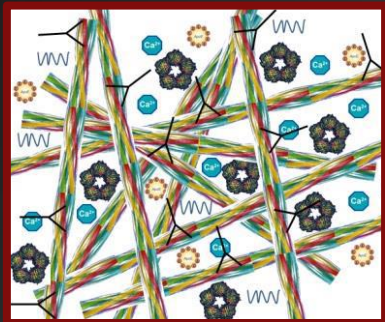
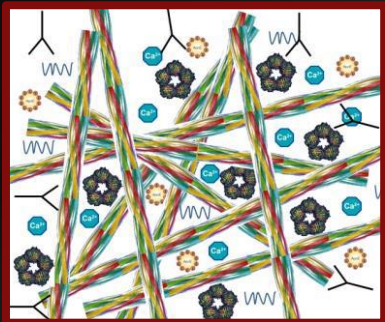


A. Productie transthyretine verminderen

B. Transthyretine tetrameer stabiliseren

C. Amyloïd opruimen?

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@
- ▶

Take home messages

- ▶ Renale amyloïdose altijd een manifestatie in het kader van systemische amyloïdose
- ▶ Buikvetaspiraats (+SAP-scan) een goede eerste screeningsmethode
- ▶ Onmiskenbaar typeren van het amyloïd is cruciaal.
 - ▶ Upcomming: lasermicrodissectie met massa spectrometrie
 - ▶ 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)
- ▶ Vroege herkenning, typering en behandeling om gezondheidsverlies te beperken

www.amyloid.nl