

Behandeling (cardiale) amyloïdose

NVVC Najaarscongres 2019

Hans Nienhuis, internist-allergoloog/immunoloog

Expertisecentrum Amyloïdose

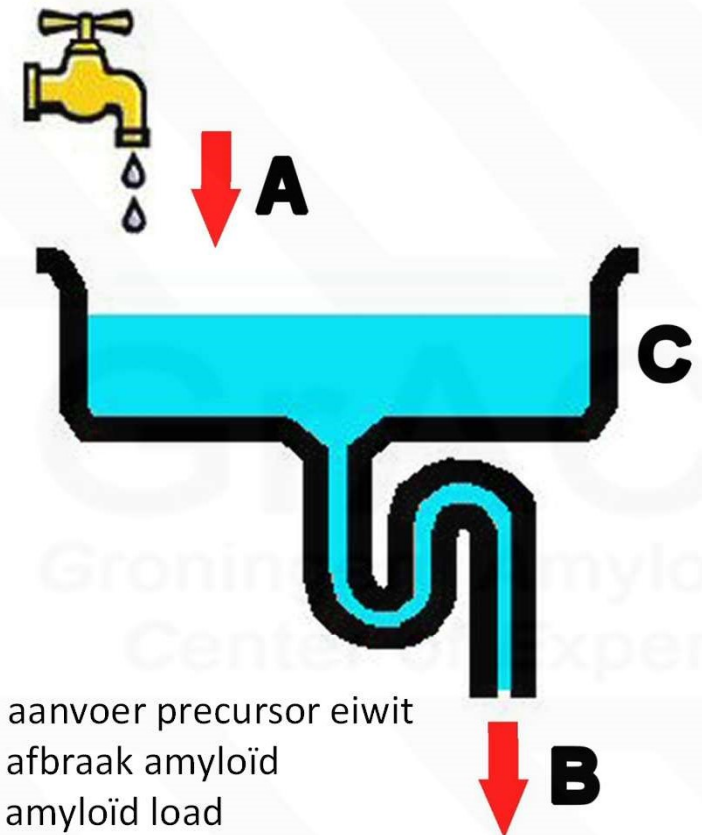


Disclosure belangen Hans Nienhuis

(potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk ...	• Alnylam • Pfizer

Behandelprincipes van (cardiale) amyloïdose

- Cardiale amyloïdose is vrijwel altijd een manifestatie in het kader van systemische amyloïdose
- Behandeling is sterk afhankelijk van het type amyloïdose: AL, ATTRv, ATTRwt, AA, ApoA1
- Basis: stoppen/verminderen van de aanvoer van het precursoreiwit (Groningen Dynamic-Sink-model)



A: aanvoer precursor eiwit

B: afbraak amyloïd

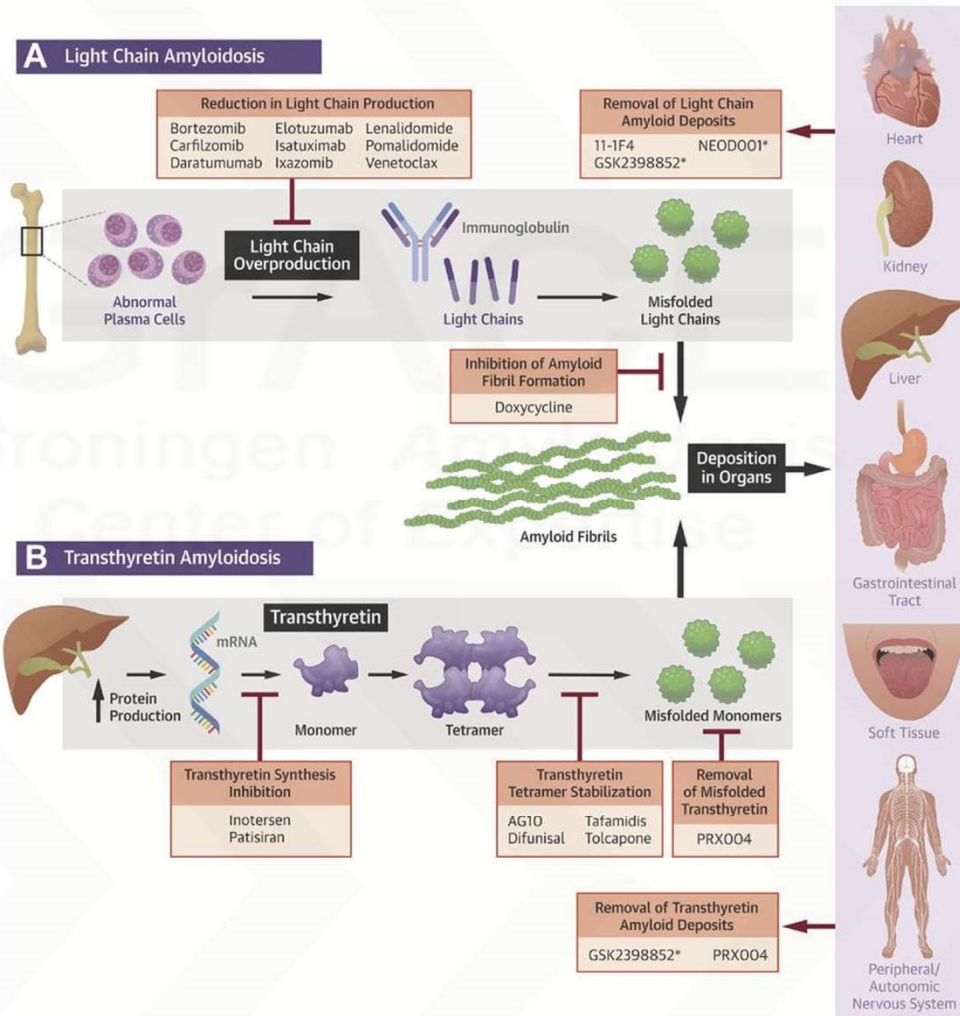
C: amyloïd load

Doel behandeling: leven met C, $A=0$ of $A < B$

Ondersteunende behandeling

- Hartfalen/ritme- en geleidingsstoornissen:
 - Zoutbeperking
 - Diuretica + MRA
 - ACE-i/ARB of BB vaak niet goed verdragen
 - Amiodaron bij AF (geen digoxine, Ca-antagonisten)
 - Anticoagulatie (onafhankelijk van CHA2DS2-VASc)
 - Evt. ICD? (vaak PEA, asystolieën als oorzaak SCD)
 - Evt. pacemaker
 - Hart ($\pm$ levertransplantatie)...

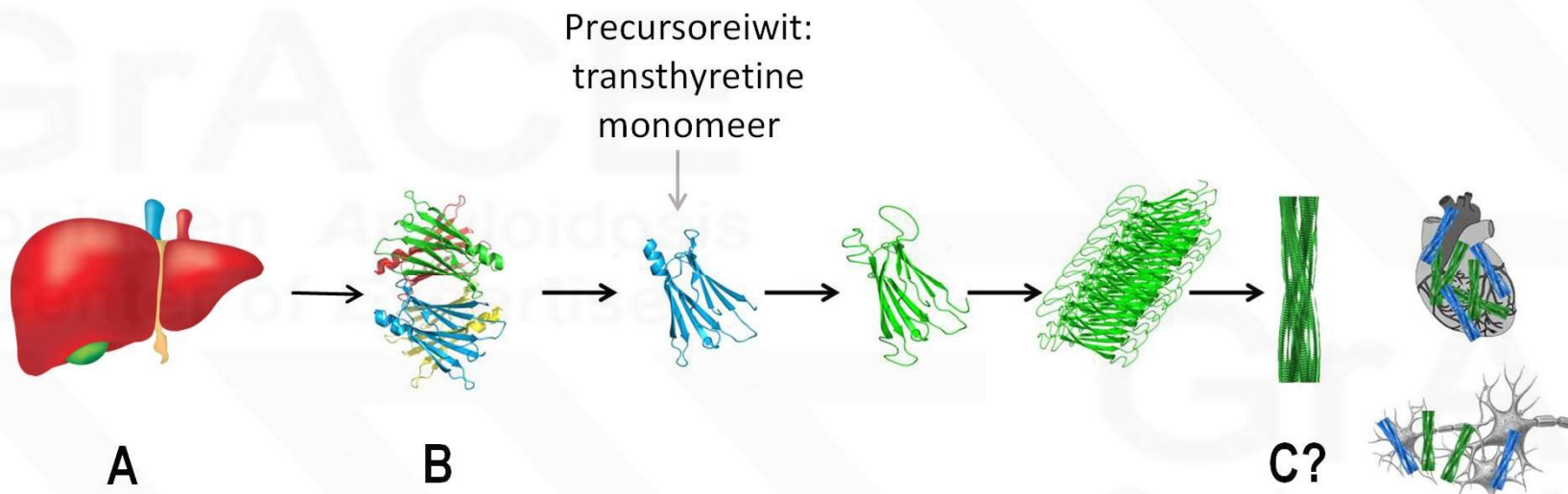
CENTRAL ILLUSTRATION: Pathophysiology of Light Chain and Transthyretin Amyloidosis and Mechanism of Action of Novel Therapeutics



Therapeutische opties

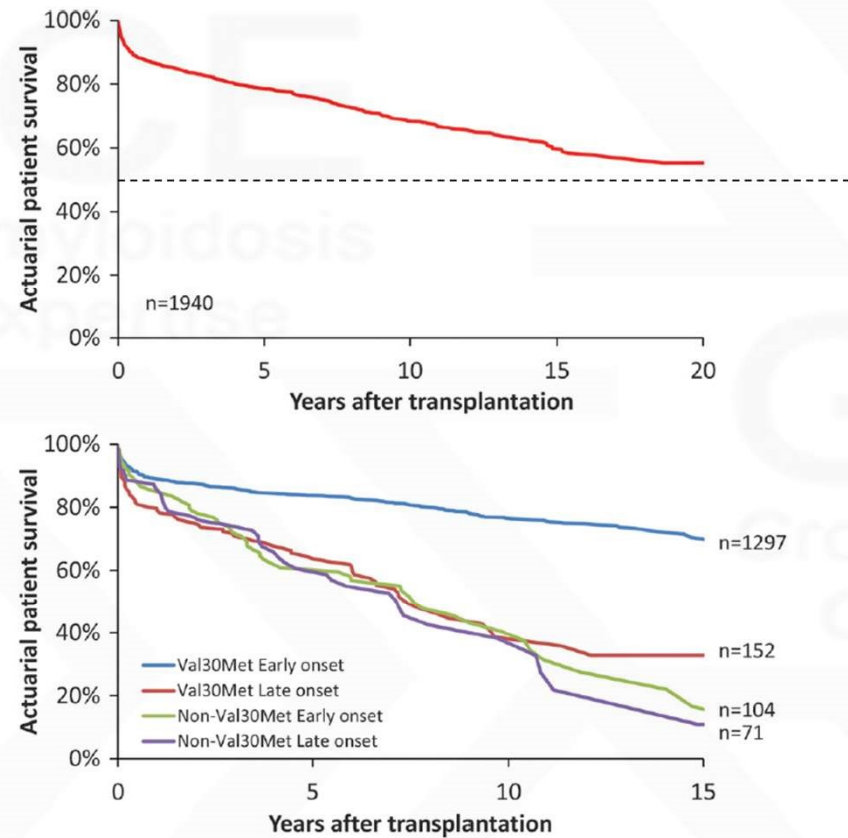
Zhang, K.W. et al. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2019;4(3):438-48.

Behandelprincipes ATTR-amyloïdose

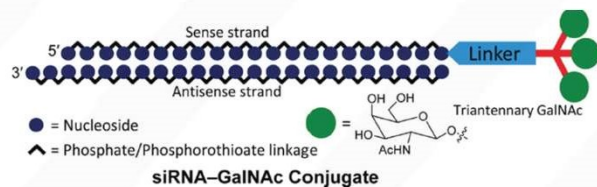
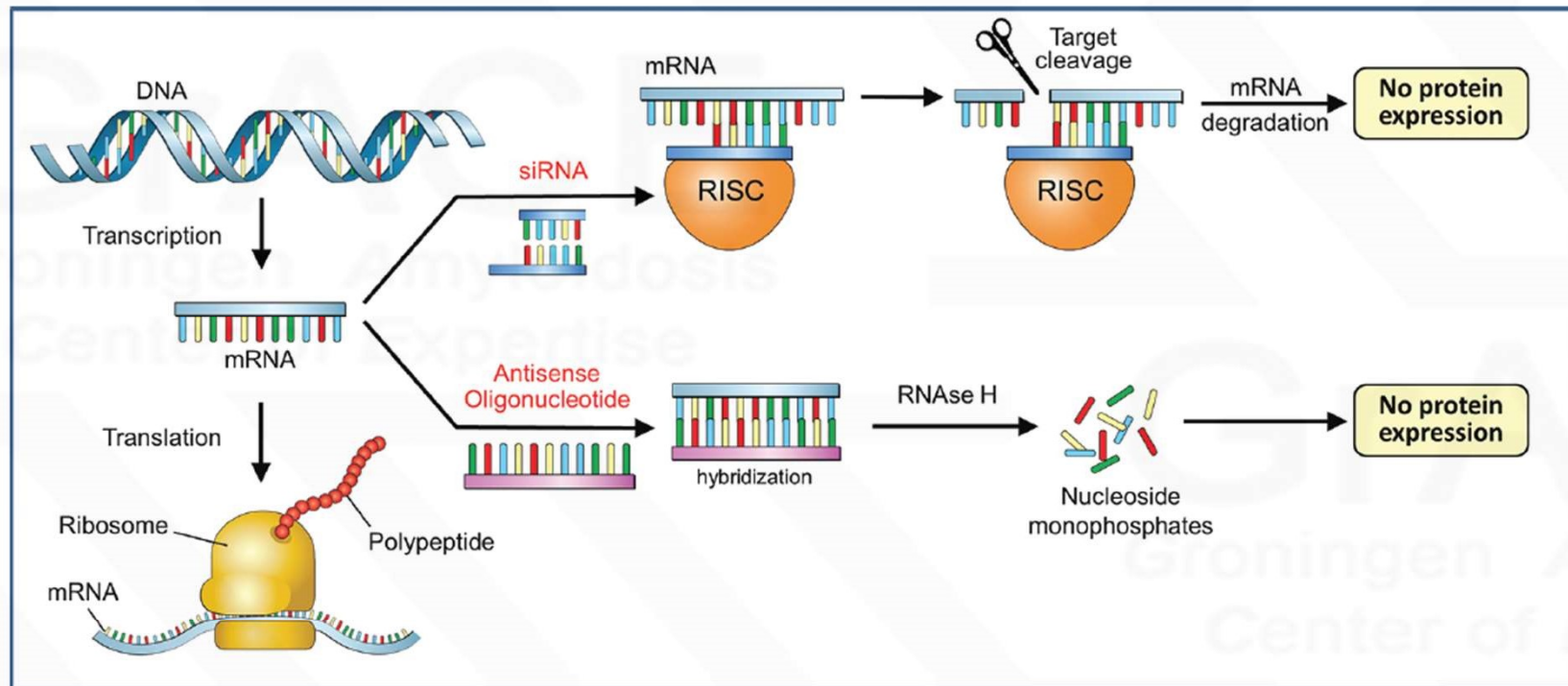


- A.** Productie transthyretine verminderen
- B.** Transthyretine tetrameer stabiliseren
- C.** Amyloïd opruimen?

Productie transthyretine verminderen: levertransplantatie (ATTRv met PNP)

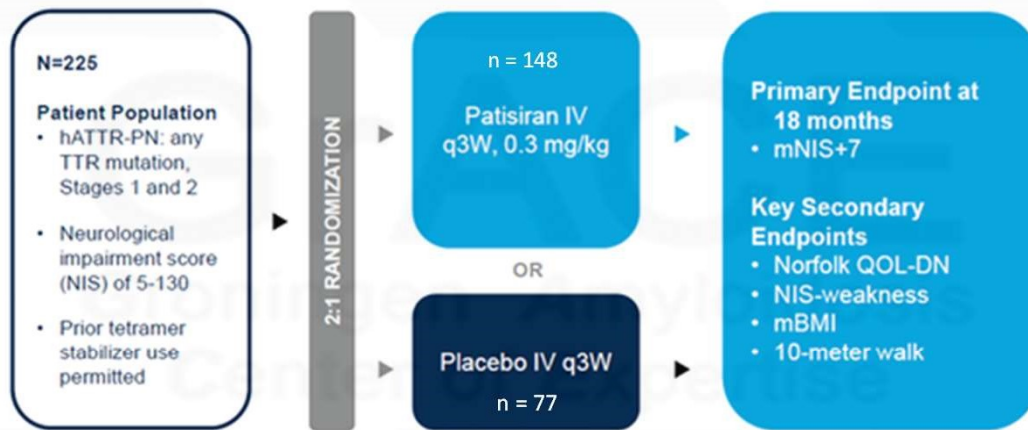


Productie transthyretine verminderen: gene silencing

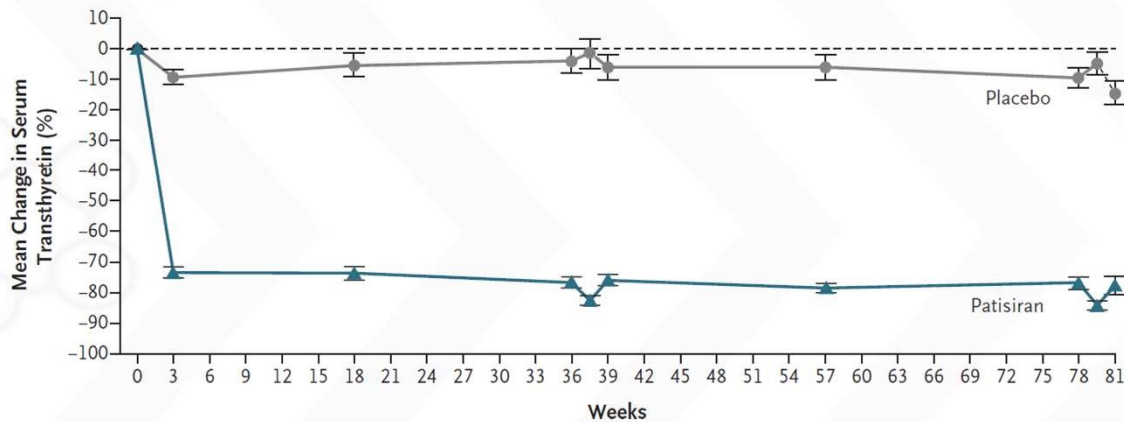


Heart 2017;**103**:812–817.

Gene silencing: patisiran (ATTRv met PNP)

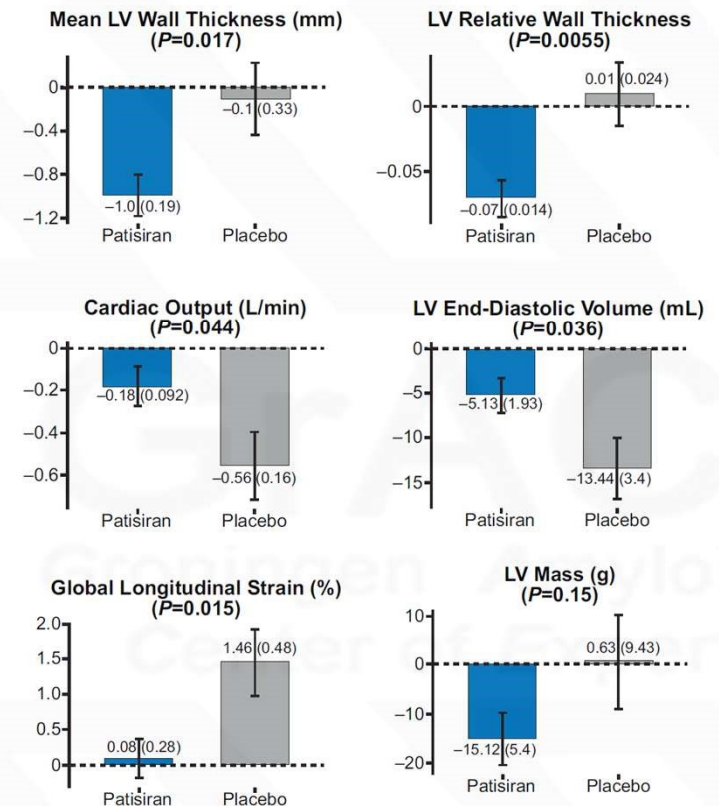


A Serum Transthyretin



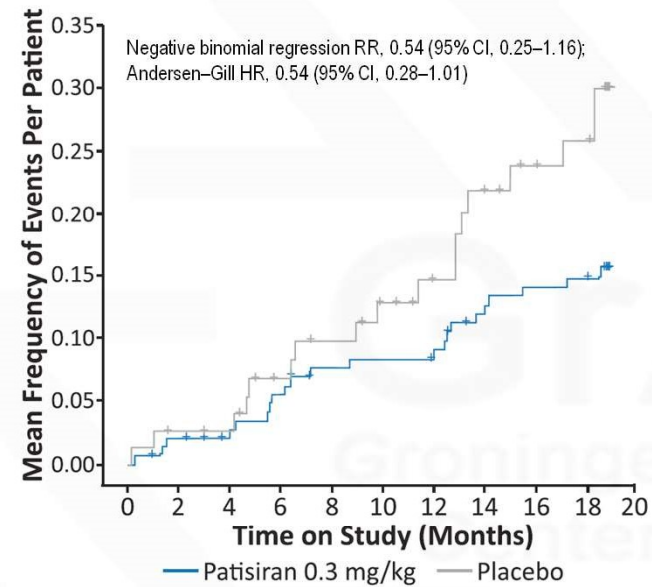
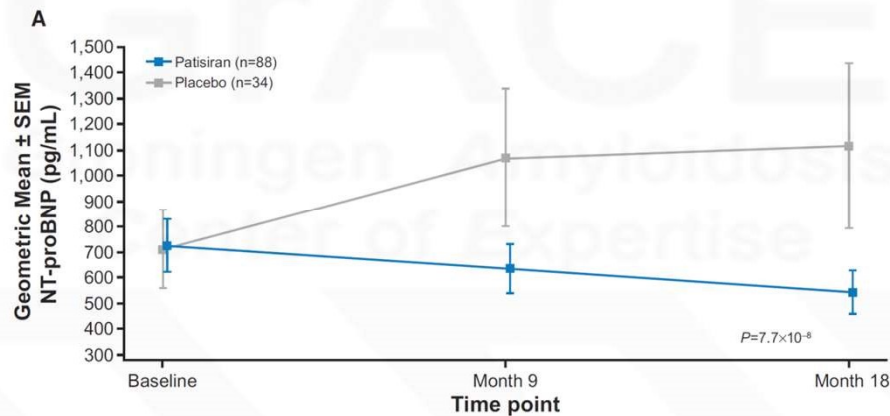
N Engl J Med 2018;379:11-21.

LS Mean (SEM) Change from Baseline at 18 Months

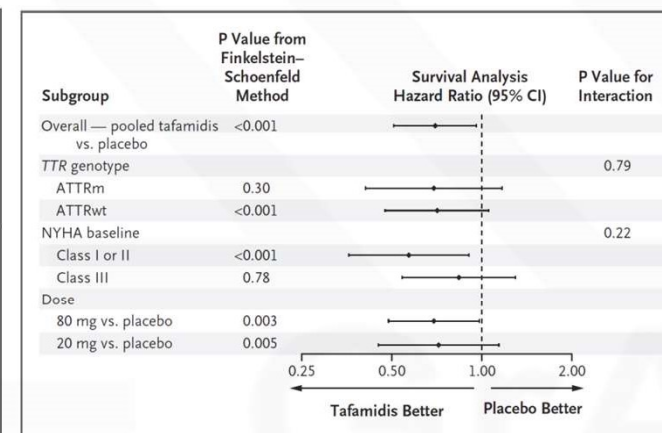
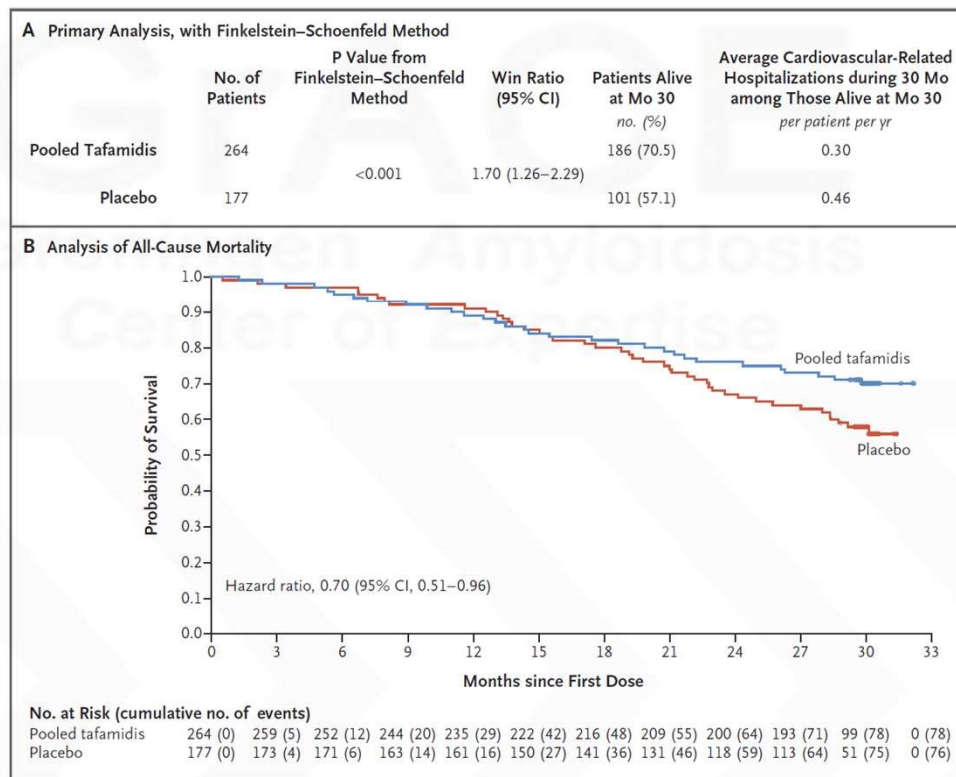


Circulation. 2019;139:431-443.

Gene silencing: patisiran (ATTRv met PNP)

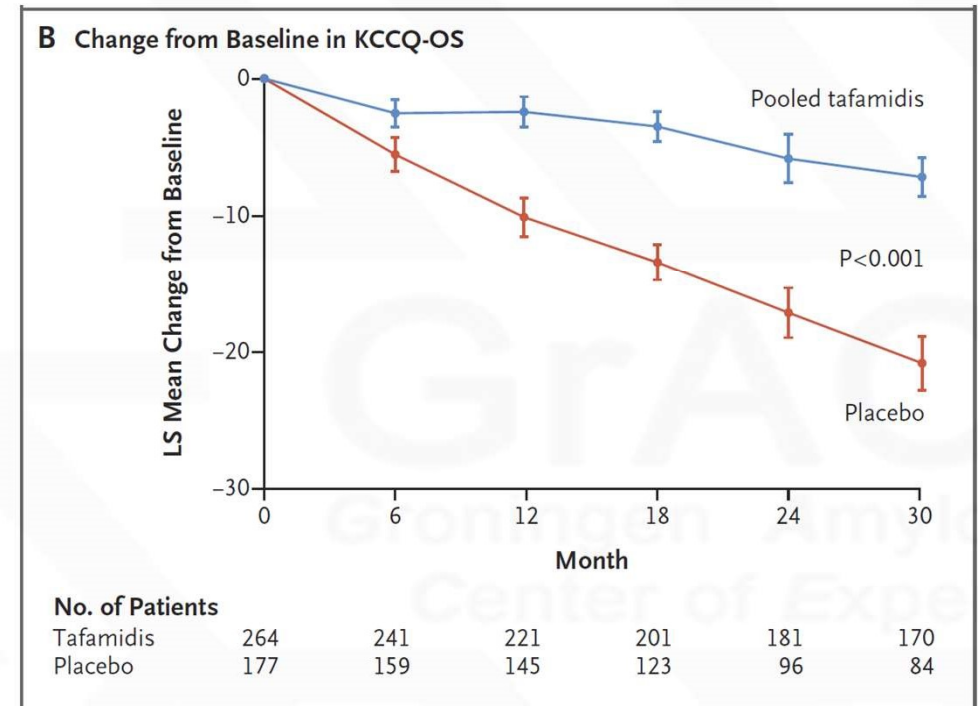
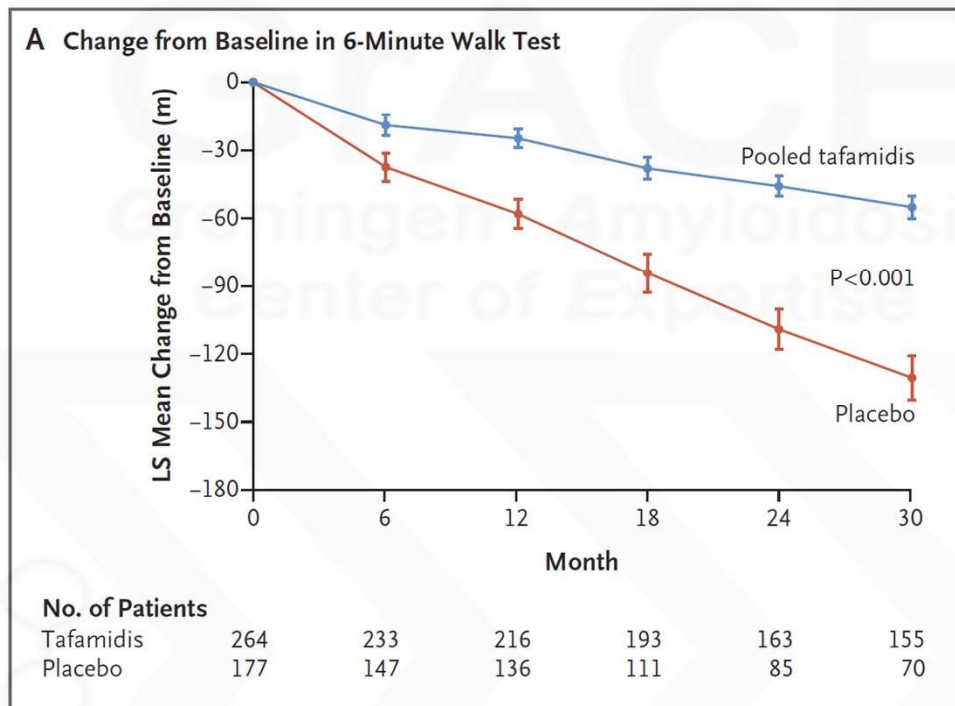


Transthyretine tetrameer stabilisatie: tafamidis (ATTR-CM)

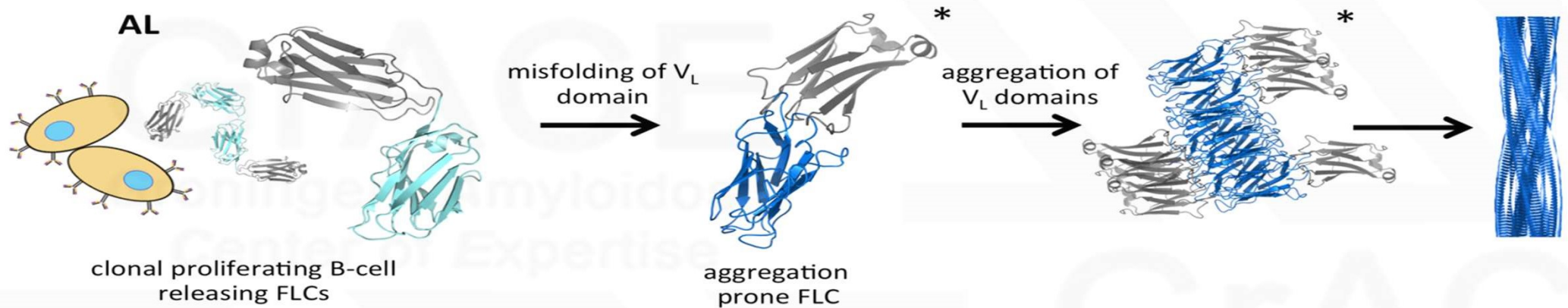


N Engl J Med 2018;379:1007-16.

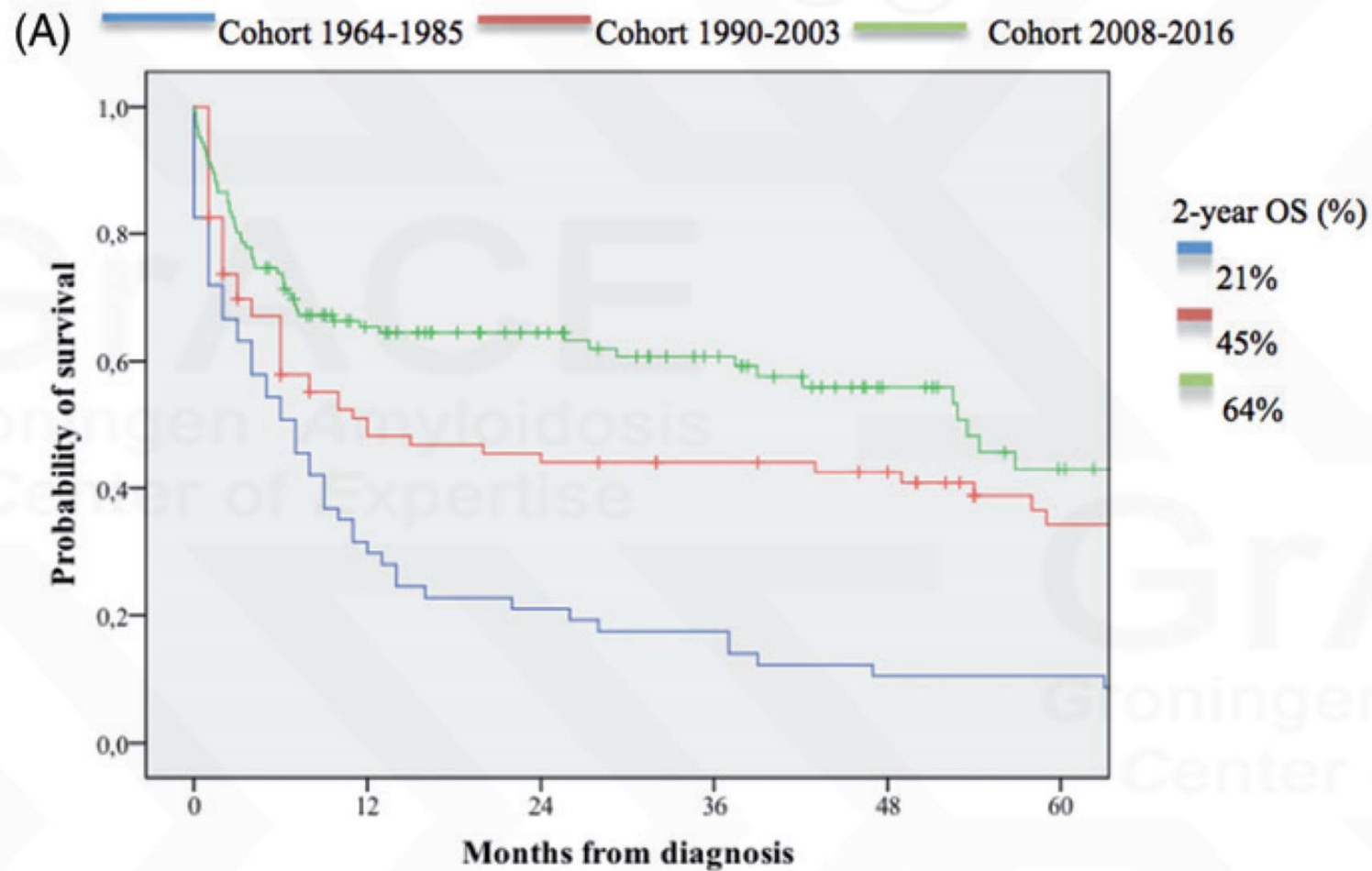
Transthyretine tetramer stabilisation: tafamidis (ATTR-CM)



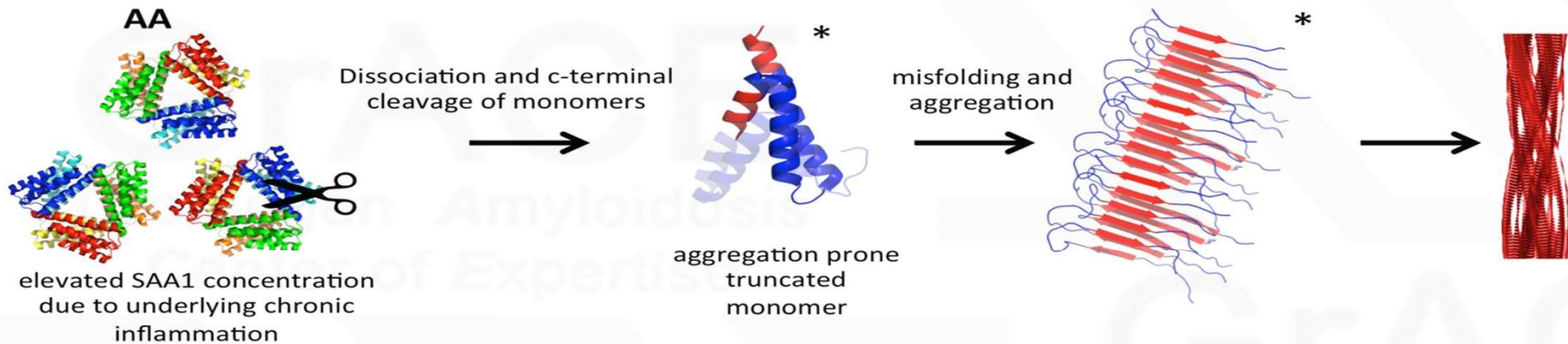
Behandeling AL amyloïdose



- 
- Behandeling met chemotherapie gericht op plasmacelkloon
 - Sterke relatie tussen de diepte van hematologische respons en verbetering van orgaanfunctie
 - Echter: kwetsbare patiënten die chemotherapie slecht verdragen

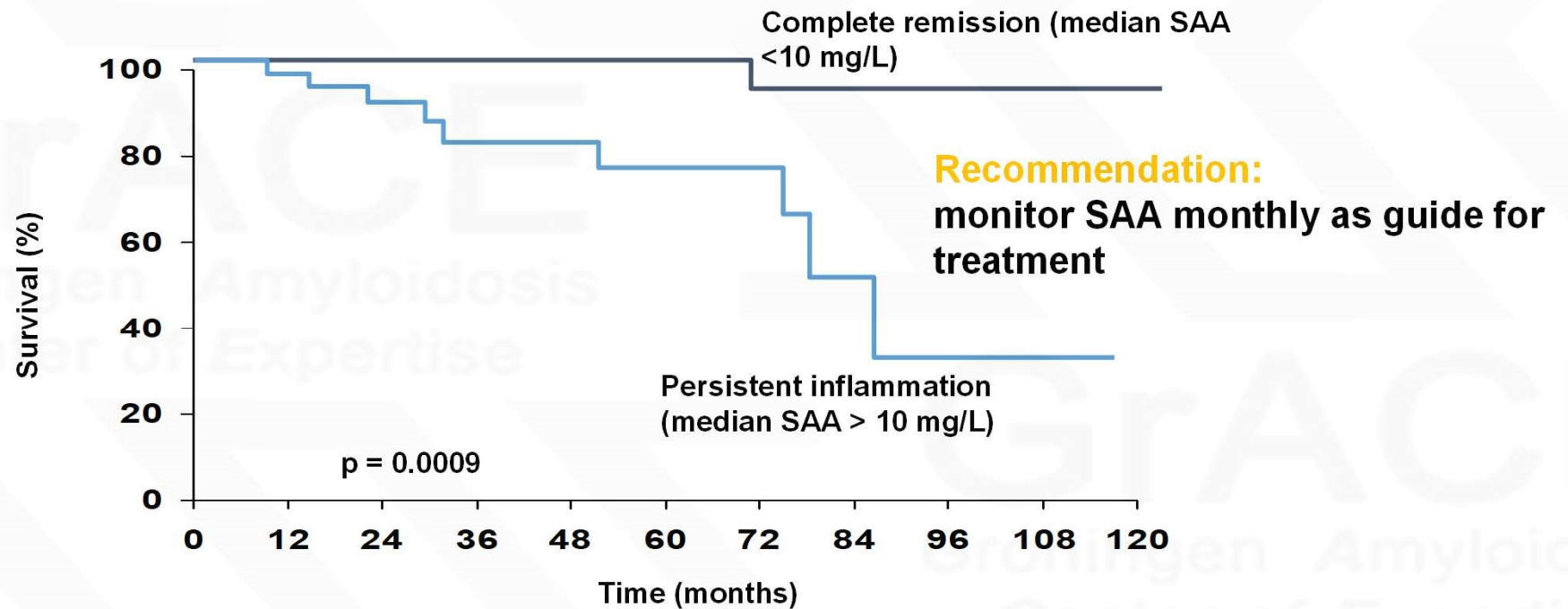


Behandeling AA amyloïdose



- Behandeling gericht op verlagen SAA naar normale waarden (<3mg/l)
- Behandeling afhankelijk van onderliggende inflammatoire proces, bijv met colchicine, anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6

SAA and survival (in AA amyloidosis)



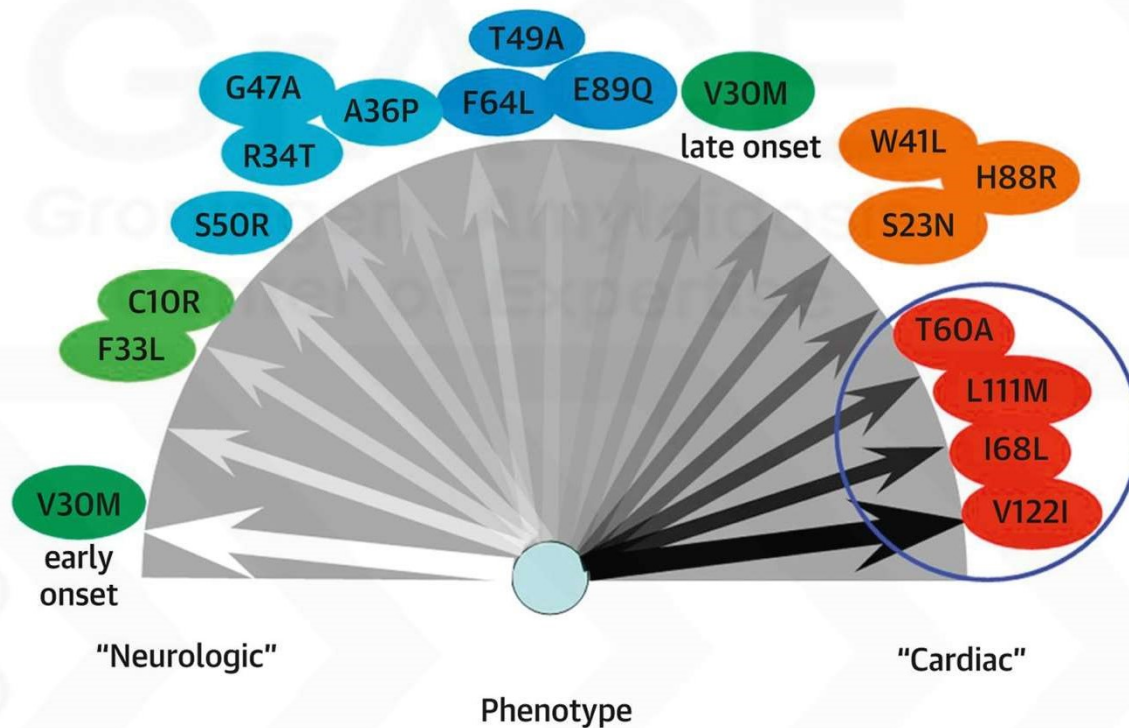
Patients at risk

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

Behandeling (cardiale) amyloïdose

- Cardiale amyloïdose is vrijwel altijd een manifestatie in het kader van systemische amyloïdose
- Behandeling is sterk afhankelijk van het type amyloïdose (AL, ATTRv, ATTRwt, AA, ApoA1) en de ziektemanifestaties.
- AL-amyloïdose: delay voorkomen, zo snel mogelijk behandelen.
- Basis: stoppen/verminderen van de aanvoer van het precursoreiwit

Terug naar de casus: Patiënte met ATTRv-amyloïdose op basis van TTR Val122Ile-mutatie



ATTRv		ATTRwt	
Phenotype	Medicament	Phenotype	Medicament
CMP+, PNP-	Tafamidis	CMP+	Tafamidis
PNP+, CMP+	Patisiran Inotersen Tafamidis Diflunisal		
PNP+, CMP-	Patisiran Inotersen Tafamidis Diflunisal		

Deze tabel is op basis van gepubliceerde fase 3 studies en de daarin gekozen primaire uitkomstmaat PNP of CMP, nov 2019