

# Richtlijn diagnostiek en behandeling van erfelijke ATTR amyloïdose (versie 4)

## Inleiding

Meer dan 100 mutaties in het transthyretine (*TTR*)-gen kunnen autosomaal-dominant erfelijke ATTR-amyloïdose (ATTRv) veroorzaken (v = variant). De meest voorkomende mutatie is ATTR Val30Met. Er zijn circa 20 families in Nederland, van wie de helft een Val30Met-mutatie en de rest een andere *TTR*-mutatie heeft. De eerste symptomen ontstaan in Nederland tussen 25 tot 75 jaar oud, vooral ook afhankelijk van de mutatie [1]. De geschatte incidentie in Nederland is 3 per jaar (100 patiënten in 33 jaar, van 1985 tot 2018), de geschatte prevalentie 3 per miljoen (nu circa 50 onder controle bij 17 miljoen inwoners) [2]. De mediane overleving van onbehandelde patiënten met ATTR Val30Met is circa 10 jaar [3]. Levertransplantatie kan in de groep van de jongere (<50 jaar) ATTR-patiënt met de Val30Met-mutatie de mediane overleving verbeteren naar circa 20 jaar, in de andere drie groepen (ouder en/of non-Met30 mutatie) lijkt de winst beduidend kleiner te zijn [4]. Tafamidis (vermoedelijk geldt dit voor alle tetrameer stabilisatoren) verbetert de overleving, echter de follow-up is nog te kort om nu al de mediane overleving te kunnen vaststellen [3,5–7]. Extrapolatie na 10 jaar suggereert een mediane overleving langer dan 20 jaar, hoewel dit in de oudere groep (>50 jaar) tussen de 10 en de 15 jaar kan komen te liggen.

## Doel van opsporing en behandeling

De missie van ons expertisecentrum is om de ziekte zo snel mogelijk op te sporen en zo snel mogelijk te beginnen met behandeling om daarmee de ziekte in een zo vroeg mogelijke fase te stabiliseren en verdere progressie zo veel mogelijk te vertragen. Hiermee verwachten we niet alleen de overleving te verbeteren, maar vooral ook de ziektelast zo laag mogelijk te houden. Van groot belang hierbij is dat gestructureerde follow-up plaatsvindt in het expertisecentrum en geassocieerde behandelcentra om bij iedere individuele patiënt vast te leggen of deze resultaten ook behaald worden. Hiervoor wordt inmiddels een landelijke registratie ontwikkelt. Zie ook Figuur 1, waarin de huidige en toekomstige behandel mogelijkheden in hypothetische tijdlijnen bij een gemiddelde patiënt geplaatst worden.

## Opsporing

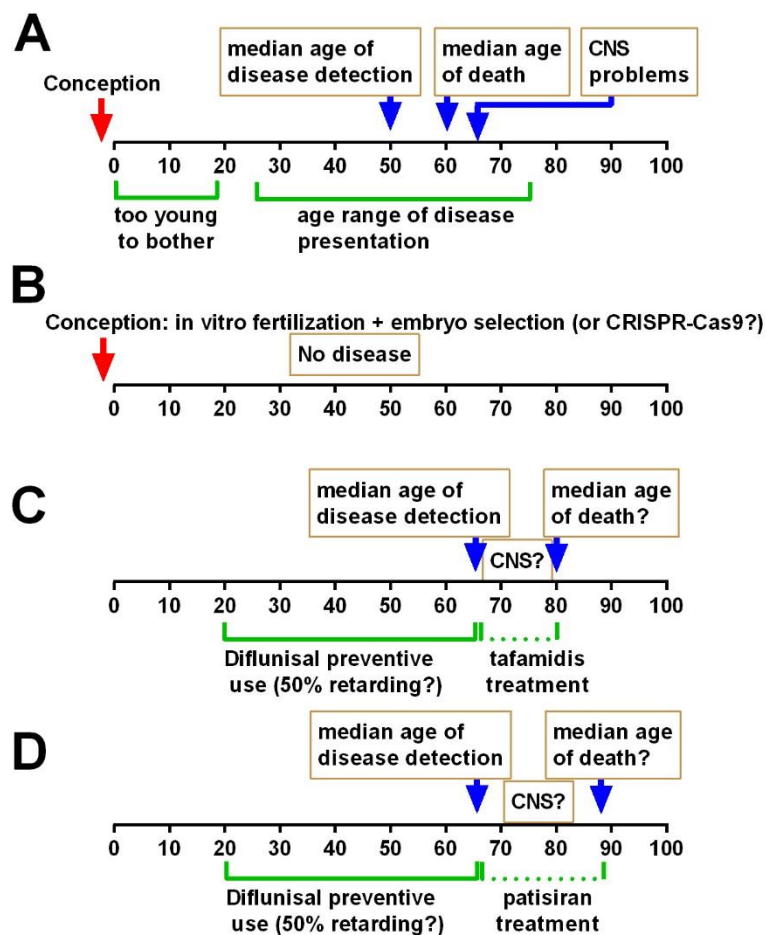
Families waarin een *TTR*-gen mutatie aanwezig is, worden gecounseld door de klinische genetica. Door de behandelaars in het expertisecentrum wordt nadrukkelijk geadviseerd om familieleden die boven de 18 zijn, te verwijzen naar de klinische genetica voor genetisch onderzoek. Daar kan de aanwezigheid van een mutatie worden vastgesteld en, indien aanwezig, ook ethische zaken besproken zoals preconceptieadvies en het overwegen van in-vitrofertilisatie met pre-implantatie diagnostiek en embryoselectie. In de toekomst gaat CRISPR-Cas9 hierbij wellicht een rol spelen [8].

Naast de opsporing van asymptomatische dragers van een mutatie is natuurlijk tijdige detectie van mensen met de ziekte noodzakelijk. Van belang is dat de familie in zo breed mogelijke zin wordt geïnformeerd, zodat (achter-)neven, (achter-)nichten en familie nog verder weg, op de hoogte zijn dat de erfelijke ziekte in hun familie voorkomt. Helaas is dit een grijs gebied waar privacy en bevoegdheden van genetica en familie dwars door elkaar heen lopen. Wellicht kan hier een rol voor de patiënten, vertegenwoordigd via de SAN (Stichting Amyloïdose Nederland), weggelegd zijn.

Mensen met de ziekte, worden door verschillende specialismen voor het eerst gezien vanwege hun klachten. De neuroloog wordt bezocht i.v.m. tekenen van een beginnende polyneuropathie of autonome neuropathie die niet direct verklaard kan worden. Hierbij moet de drempel laag liggen om (naast vrije lichte ketens, NT-proBNP en urine analyse) via de genetica DNA-diagnostiek te overwegen. De cardioloog wordt bezocht i.v.m. tekenen van onverklaard hartfalen bij een verdikt myocard. Hierbij moet de drempel laag liggen om (naast vrije lichte ketens en urine

analyse) via de genetica DNA-diagnostiek te overwegen, naast het verrichten van een bisfosfonaat-botscan om verhoogde tracer opname in het hart op te sporen. De internist of maag-darmarts wordt bezocht i.v.m. diarree en gewichtsverlies, die in eerste instantie niet verklaard kunnen worden. Vaak vindt een scopie plaats met het verrichten van een biopsie. Belangrijk is het hierbij, dat bij de aanvraag ook naar de aanwezigheid van amyloïd wordt gevraagd, zodat het biopt ook gekleurd wordt met Congorood. De oogarts wordt bezocht i.v.m. visusproblemen door glasvochttroubelingen. Hierbij moet de drempel laag liggen om via de genetica DNA-diagnostiek te overwegen. Na het vinden van een *TTR*-gen mutatie of een biopsie waarin amyloïd wordt gezien, dient de patiënt naar het expertisecentrum in het UMCG verwezen te worden. Hier kan een biopt (veelal in eerste instantie een vetbiopt) worden verricht om op weefselniveau de aanwezigheid van amyloïd aan te tonen, te typeren en hiermee de diagnose vast te stellen, waarna een behandelplan kan worden vastgesteld.

Twee verschillende typen patiënten worden dus naar het expertisecentrum in het UMCG verwezen: de asymptomatische drager van een *TTR*-mutatie en de patiënt met een (beginnende) ATTRv-amyloïdose.



**Figuur 1.** A. Hypothetische tijdlijn van een gemiddelde ATTRv amyloïdose patiënt zonder behandeling. B. Mogelijkheden bij de conceptie met embryo selectie en wellicht CRISPR-Cas9. C. Actuele mogelijkheden voor preventie/uitstel met diflunisal (50% uitstel?) en behandeling met tafamidis (50% vertraging?). D. Idem diflunisal gevolgd door patisiran (stop ziekteprogressie?). Bij C en D blijft de vraag of CNS-problemen gaan ontstaan en eventueel voorkomen kunnen worden.

### **De asymptomatische (of juist presymptomatische) drager van een TTR-gen mutatie**

Internationaal wordt tot nu toe afgewacht tot een asymptomatische drager klachten krijgt (zoals polyneuropathie) en vanaf dat moment wordt behandeling overwogen. In ons expertisecentrum denken we hier anders over. Als een medicament zoals diflunisal (een tetrameer-stabilisator) effect heeft op het vertragen van het voortschrijden van de ziekte als die aanwezig is en het grootste effect in de vroege fase van de ziekte te verwachten valt, dan is er in onze optiek plaats voor het geven van dit medicament als de ziekte wel aanwezig is (amyloïd aangetoond) maar nog niet tot symptomen aanleiding heeft gegeven. En waarom niet ook al in de fase waarin geen amyloïd aantoonbaar is of zelfs helemaal niet aanwezig is, maar nog gevormd moet gaan worden? Immers die pre-amyloïd fase kan mogelijk langdurig worden verlengd als de vorming van amyloïd belemmerd wordt. Evidence hierover valt echter niet te verwachten vanwege de lange duur dat een eventueel onderzoek hiernaar zal hebben. Op basis van gezond verstand valt veel te zeggen voor het geven van diflunisal in deze fase: een gunstig effect is aannemelijk, het middel wordt goed verdragen, er is uitgebreid kennis van dit middel beschikbaar, de kosten zijn acceptabel, controle van de nierfunctie is gemakkelijk en eventuele bijwerkingen op de maag kunnen worden voorkomen door een maagzuurremmer. In het UMCG wordt dit middel daarom aan dragers van deze mutatie op individuele basis aangeboden, waarna de patiënt vervolgens onder controle blijft staan.

### **De patiënt met een (beginnende) ATTRv amyloïdose**

Een drager van de mutatie kan klachten hebben zonder dat al amyloïd aantoonbaar is. Hierbij is het amyloïd wel aanwezig op de plaatsen die de schade/klachten veroorzaken (bijvoorbeeld in de zenuwen), alleen is het in het biopt elders nog niet terug te vinden. Omgekeerd kan al amyloïd aantoonbaar zijn zonder dat er afwijkingen opgemerkt worden (presymptomatische amyloïdose). Ook kan de presentatie niet-polyneuropathisch zijn, zoals autonome neuropathie, cardiomyopathie, glasvochttroubelingen (of andere oculaire manifestaties) of ernstige diarree. Al deze gevallen vallen op dit moment buiten het indicatiegebied voor tafamidis en patisiran en daarom kiezen wij in het UMCG voor de tetrameer-stabilisator diflunisal als dit middel niet gecontra-indiceerd is (bijvoorbeeld ernstig hartfalen, nierfalen, of verhoogde kans op bloedingen bij anticoagulantia wegens bijvoorbeeld boezemfibrilleren).

Patiënten met een TTR-mutatie, aangetoond amyloïd en polyneuropathie graad 1 komen in aanmerking voor tafamidis (20 mg). Dat is op dit moment dan ook het startcriterium voor tafamidis. Het steven om ook stopcriteria te formuleren is bij een chronisch progressieve aandoening erg lastig. Want ook bij effectieve vertraging van progressie valt een geleidelijk verdere verslechtering te verwachten en waarom zou dan gestopt moeten worden met het middel dat tot dan toe goed gewerkt heeft? Stoppen met het enige middel dat wel helpt, valt door niemand uit te leggen aan een patiënt die geleidelijk verslechtert. Op zo'n moment stoppen staat dan ook op gespannen voet met de algemene en medische ethiek. Anders ligt het voor een aantoonbaar gebrek aan werkzaamheid. Dan heeft doorgaan met het middel geen zin. Een stopcriterium kan daarom snelle (d.w.z. binnen 2 jaar) progressie van graad 1 naar graad 3 of 4 zijn. Een ander stopcriterium is de start van een andere effectieve behandeling, zoals patisiran (zie hieronder).

Inmiddels valt te overwegen om bovengenoemde patiënten met graad 1 of graad 2 met een gene-silencing drug, zoals inotersen of patisiran (alleen patisiran is op dit moment verkrijgbaar in Nederland), te gaan behandelen [9,10]. Voor deze groep middelen zijn dit dan ook de startcriteria. Stopcriteria zijn opnieuw moeilijk te formuleren omdat ook bij deze middelen niet bij alle patiënten een absolute stilstand van de aandoening valt te verwachten [9,10]. Wel een stopcriterium lijkt ons een, bij herhaling, onvoldoende effect van het middel op daling van de TTR-spiegel. Concreet zou dit minder daling dan 40% van de uitgangsspiegel na circa 3-6 maanden (inotersen heeft meer tijd nodig

voor het volledige effect op de TTR-daling dan patisiran) kunnen betekenen. En snelle progressie (binnen 2 jaar) van de polyneuropathie van graad 2 naar graad 4 kan eveneens een stopcriterium zijn.

Binnenkort valt te verwachten dat patiënten met een cardiomyopathie behandeld kunnen gaan worden met tafamidis (61 mg) gezien de gunstige resultaten van de recent gepubliceerde ATTR-ACT studie [11]. Tafamidis is geregistreerd door de EMA, we zijn nog in afwachting van de vergoedingsprocedure.

Inmiddels zijn patiënten bij ons geïncludeerd in verschillende studies: de ATTR-ACT open-label extensiestudie met tafamidis bij patiënten met hartfalen. De ATTRIBUTE-CM studie naar het middel AG10 bij patiënten met hartfalen en de HELIOS-A studie naar vutrisiran, een patisiran-achtig middel dat slechts één keer per kwartaal subcutaan toegediend hoeft te worden bij patiënten met polyneuropathie. Nog in de pijplijn zitten studies naar vutrisiran en patisiran bij patiënten met cardiomyopathie en een studie naar AG-10 bij patiënten met polyneuropathie.

Wat de onderlinge plaatsbepaling betreft overzien wij schematisch het huidige speelveld als volgt. Asymptomatische dragers van de mutatie bieden wij op individuele basis de mogelijkheid aan om diflunisal te gebruiken om zo het moment van uitbreken van de ziekte uit te stellen. Zo lang er geen polyneuropathie is als uiting van de ziekte gaan wij met diflunisal door, ook bij andere uitingen van ziekte dan polyneuropathie (tenzij gecontra-indiceerd). Wanneer er tekenen zijn van een geïsoleerde neuropathie graad 1 dan gaan we over van diflunisal op tafamidis (20mg) of patisiran. Als er naast deze polyneuropathie betrokkenheid is van het hart, autonome neuropathie, of maagdkanaal dan gaat de voorkeur uit naar patisiran of tafamidis 61mg. Als onder tafamidis sprake is van verdere progressie van de amyloïdose of bij progressie van de polyneuropathie van graad 1 naar graad 2 wordt op patisiran overgegaan. In de overweging voor een bepaalde behandeling zal de keuze van de patiënt worden meegenomen. Patisiran lijkt de beste resultaten te geven, maar is door de premedicatie en toediening in praktische zin duidelijk meer belastend dan tafamidis of inotersen. Op dit moment wordt nagedacht hoe we, na de eerste paar maanden, vanuit het expertisecentrum de driewekelijkse infusies bij de patiënt thuis kunnen laten plaatsvinden. Of inotersen beschikbaar komt in Nederland is ons niet bekend. Binnenkort verwachten we dat tafamidis 61 mg beschikbaar zal komen voor mensen met een cardiomyopathie. Levertransplantatie is al een aantal jaren niet meer de eerste behandeloptie. Tot op dit moment werd levertransplantatie nog overwogen bij patiënten die ondanks tafamidis of diflunisal duidelijke progressie van de amyloïdose lieten zien. Met de komst van gene-silencers nemen die deze plaats in en zal er geen reden meer zal zijn om hiervoor nog levertransplantatie te overwegen. De vraag rijst namelijk of bij verdere progressie onder een gene-silencer, levertransplantatie qua risico's (vooral cardiaal) nog mogelijk is, gezien de inmiddels progressieve ziekte.

Beoordeling van effectiviteit van de behandeling is een wezenlijk onderdeel waarom patiënten ook in een expertisecentrum moeten worden beoordeeld en vervolgd. Daarbij wordt de effectiviteit beoordeeld, niet alleen op de neurologische en cardiologische, maar op alle relevante aspecten van de ziekte, dus naast de neurologie ook de oogheelkundige en gastro-intestinale aspecten. En op termijn zullen dat ook de cerebrale verschijnselen zijn, die verwacht worden vanwege de betrokkenheid van de liquor in het aanbod van het gemuteerde TTR. Dit zijn late (na 6-14 jaar) ziekteverschijnselen die voorheen bij onbehandelde patiënten onopgemerkt bleven door de slechte gemiddelde overleving (circa 10 jaar), maar die inderdaad nu blijken op te treden bij de patiënten die na een levertransplantatie langer overleven [12,13]. Tafamidis lijkt hierbij overigens het enige middel waarvan bekend is dat het in voldoende mate de bloed-hersenbarrière kan passeren [14] om een gunstig effect te mogen verwachten. Als preventie van deze late cerebrale manifestaties zou in theorie gedacht kunnen worden aan een toekomstige studie naar gecombineerd gebruik met tafamidis bij patiënten die een gene-silencer gebruiken.

Beoordelingscriteria voor effectiviteit van behandeling in de klinische praktijk zijn internationaal nog niet goed en onvolledig gedefinieerd. Onderzoek daarnaar zal de komende jaren moeten plaatsvinden, waarbij de vraag aan de orde zal komen of een onderzoeksmethode die geschikt is voor het aantonen van amyloïd daarnaast ook geschikt is voor het vervolgen van de ernst van stapeling. De THAOS-registratiestudie bij circa 5000 patiënten met ATTR amyloïdose wereldwijd, waar ook ons centrum aan meedoet, biedt weliswaar mogelijkheden, maar wordt geplaagd door onvolledig verzamelde data. Bij ons in het UMCG worden (naast natuurlijk een gerichte anamnese en onderzoek) de volgende criteria toegepast: De NIS zal (bij voorkeur via de neuroloog) worden ingevoerd met daarnaast het al bestaande EMG, QST, de Sudoscan en de autonome functietesten voor de polyneuropathie en autonome neuropathie. Wat het hart betreft zijn de NT-proBNP en troponine T van belang, daarnaast botscan, MIBG, ecg, Holter en echocardiogram. Mogelijk dat ook de T1 myomapping een plaats zal krijgen. Wat de ogen betreft blijven de patiënten onder controle van de oogarts. Dat kan ook het geval zijn bij de uroloog indien sprake is van blaasretentie. Zo ook bij de maagdarmarts bij ernstige diarree met vermagering. De feitelijke stapeling van amyloïd in weefsel zal semi-kwantitatief worden vervolgd via de vetpunctie met daarbij kwantitatieve bepaling van de TTR hoeveelheid in het afgezette amyloïd. Naast deze onderzoeken zal natuurlijk de voedingstoestand en bloeddruk worden gecontroleerd (gewicht, urine en serumalbumine), alsmede de nierfunctie en leverfunctie.

De frequentie waarop metingen plaatsvinden zal circa tweejaarlijks zijn voor de uitgebreidere onderzoeken en (half)jaarlijks voor het bloed- en urineonderzoek. Progressie valt weer lastig te definiëren door de diversiteit aan manifestaties, zodat internationale criteria, opgesteld per orgaan en weefsel, dan ook de komende jaren onderwerp van onderzoek zullen moeten zijn. Voorlopig kan eerst uitgegaan worden van consensus criteria, opgesteld binnen Europese of internationale verbanden (ISA), die vervolgens getest worden op hun waarde om progressie te meten. Te denken valt bijvoorbeeld aan het stijgen van 1 of 2 graden op de neuropathie schaal (loopt tot 4) of stijging van 20 (?) NIS-punten, het verdubbelen van NT-proBNP (boven de 500?) en/of troponine T (boven de 50?), dan wel toename van meer dan 2 mm van de gemiddelde linker ventrikeldikte, proteïnurie boven de 1 g/24h en halvering van de creatinine klaring. Soortgelijke internationale consensus criteria (m.b.t. orgaanbetrokkenheid en progressie dan wel regressie, getabuleerd weergegeven) hebben we bij AL amyloïdose in 2005 opgesteld [12] en die zijn nadien op grond van specifieke studies verder verbeterd en gepreciseerd [13]. Het is te verwachten dat meer concrete kennis hierover de komende jaren verworven zal worden om in de praktijk ten bate van de patiënt te kunnen gebruiken. Deze data zullen in de toekomst behulpzaam kunnen zijn om in de praktijk aan te tonen dat het continueren van bovengenoemde medicatie buiten het huidige smalle indicatiegebied (dat slechts gebaseerd is op studies naar zo gemakkelijk mogelijk aantoonbare effectiviteit op een algemeen ziekteproces) zinvol is en stoppen schadelijk. De tijd zal het ons gaan leren.

### **Tot slot**

Richtlijnen zijn bedoeld als hulpmiddel, om de clinicus te helpen verantwoorde keuzes te maken bij het leveren van zorg aan patiënten. Ze zijn zeker niet bedoeld als spoorboekje waarbij het verstand op een zijspoor kan worden gerangeerd. In een richtlijn vallen nooit alle aspecten van zowel opsporing als behandeling weer te geven. Het is daarom belangrijk deze richtlijn niet kritiekloos te volgen, maar om te allen tijde na te blijven denken ten bate van de patiënt, zoals het een goed behandelaar betaamt.

### **Referenties**

[1] Data Groningen Amyloïdose Cohort.

- [2] Klaassen SHC, Tromp J, Nienhuis HLA, et al. Frequency of and Prognostic Significance of Cardiac Involvement at Presentation in Hereditary Transthyretin-Derived Amyloidosis and the Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide. *Am. J. Cardiol.* [Internet]. 2018;121:107–112. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.09.029>.
- [3] Coelho T, Ines M, Conceicao I, et al. Natural history and survival in stage 1 Val30Met transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology.* 2018;91:E1999–E2009.
- [4] Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation.* 2015;99:1847–1854.
- [5] Coelho, Teresa; Maia, Luis F; Martins da Silva, Ana; Waddington, Marcia; Planté-Bordeneuve, Violaine; Lozeron, Pierre; Suhr, Ole B.; Campistol, Josep M.; Conceicao, Isabel Maria; Schmidt, Hartmut H.; Trigo, Pedro; Kelly, Jeffrey W.; Labaudinière, Richard; DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial. *Neurology.* 2013;80:1444–1445.
- [6] Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2013;310:2658–2667.
- [7] Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, et al. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol. Ther.* 2020;
- [8] Finn JD, Smith AR, Patel MC, et al. A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing. *Cell Rep.* 2018;22:2227–2235.
- [9] Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:11–21.
- [10] Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with Hereditary transthyretin amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:22–31.
- [11] Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1007–1016.
- [12] Maia LF, Magalhães R, Freitas J, et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: Clinical, neuropathological and biochemical findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015;86:159–167.
- [13] Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K, et al. Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology.* 2016;87:773–781.
- [14] Monteiro C, Martins da Silva A, Ferreira N, et al. Cerebrospinal fluid and vitreous body exposure to orally administered tafamidis in hereditary ATTRV30M (p.TTRV50M) amyloidosis patients. *Amyloid.* 2018;25:120–128.

Bouke Hazenberg en Hans Nienhuis, 06-04-2020