

ATTR amyloïdose mogelijke behandeling

Patiëntendag

9 januari 2016, Utrecht

Bouke Hazenberg, UMCG


Amyloïdose
NEDERLAND

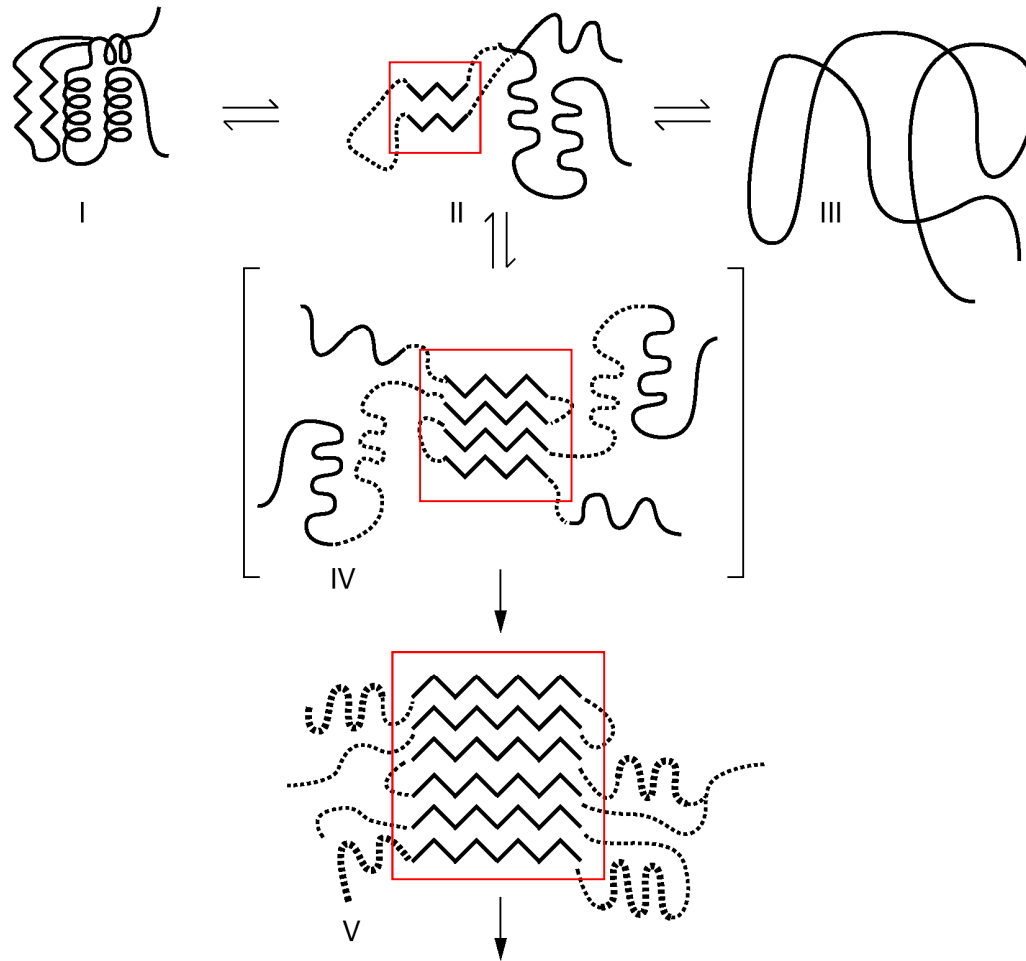
Onderwerpen

- Amyloïd en amyloïdose
- Onderverdeling in verschillende typen
- Orgaanbetrokkenheid en vooruitzichten

Amyloïdose

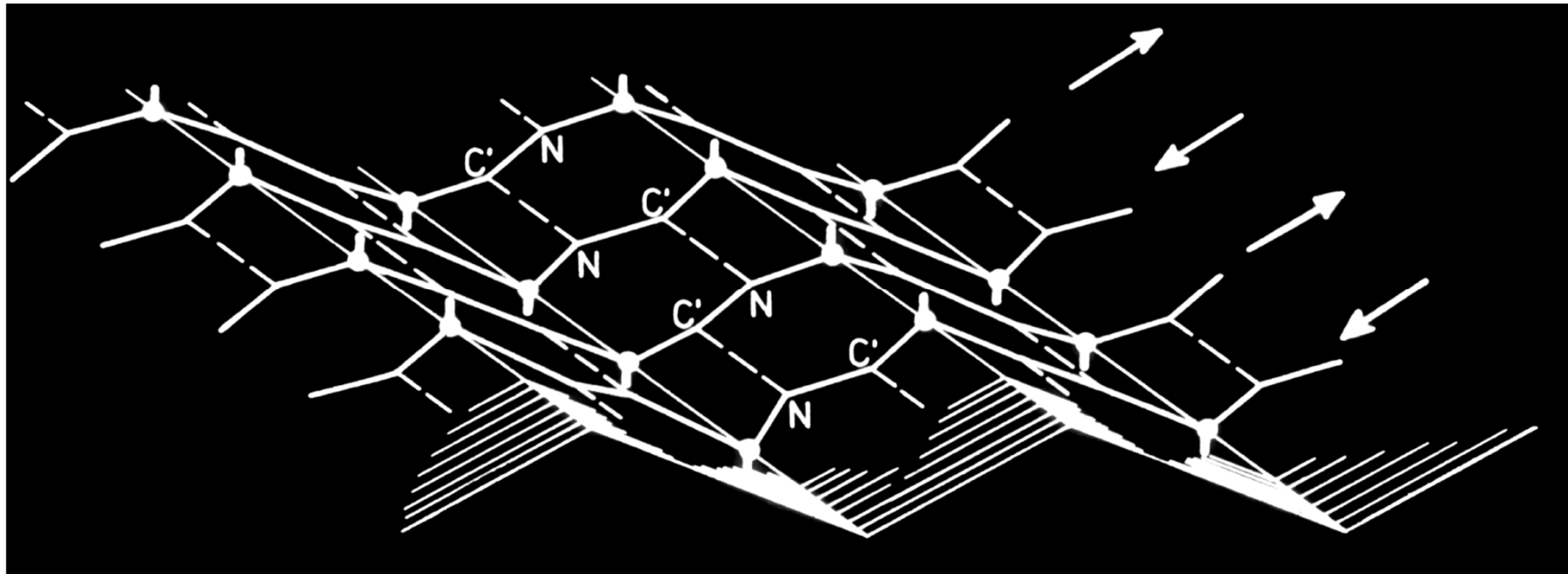
- Amyloïd: **Vouwprobleem van allerlei eiwitten** dat leidt tot extracellulaire afzetting van onoplosbaar **fibrillair** eiwithoudend materiaal
- Amyloïdose: **Afzetting van amyloïd** geeft **functiestoornis** v/h betrokken orgaan of weefsel = **ziekteverschijnselen**

Amyloïd: β -vouwblad structuur

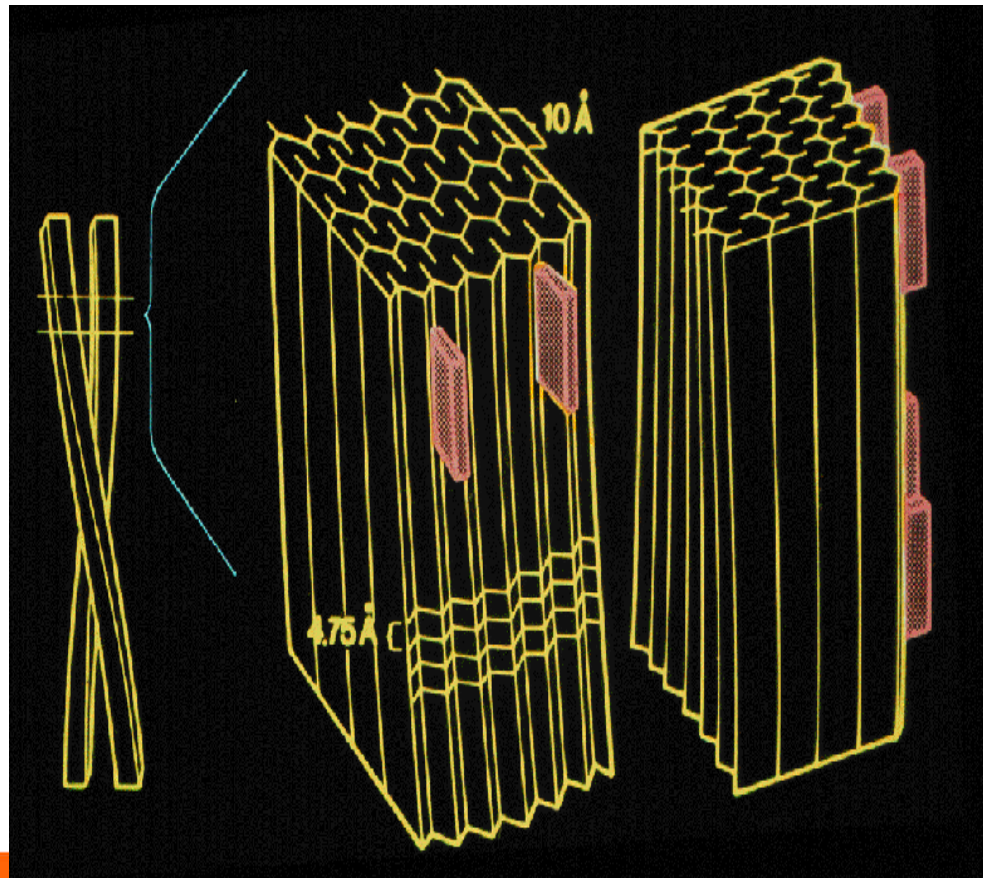


Further assembly of protofilaments

Amyloïd: β -vouwblad structuur

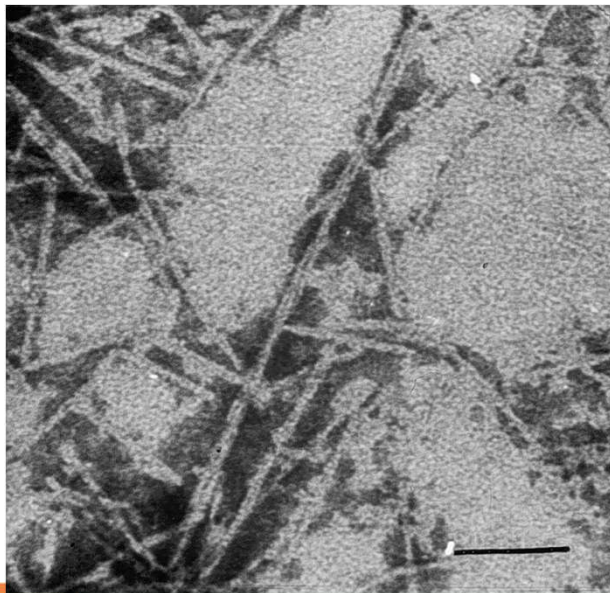


Amyloïd: structuur v/d fibril



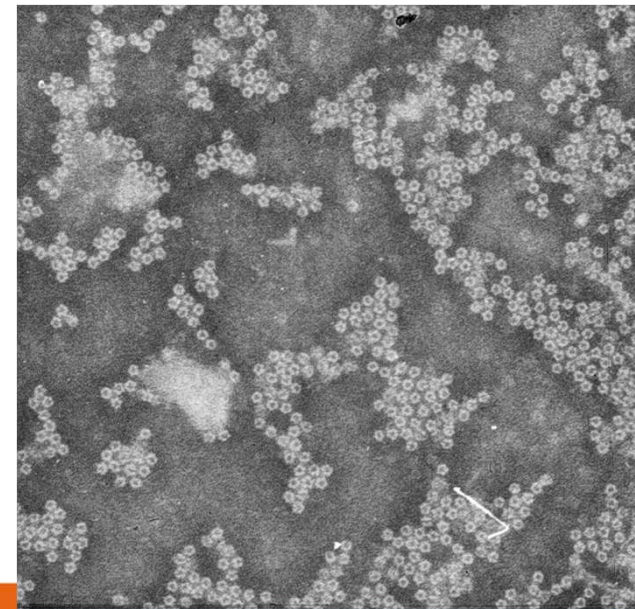
Amyloïd: fibrillaire structuur bij elektronenmicroscopie

Stijve, niet-vertakkende fibrillen
Onbepaalde lengte
Gedraaide polypeptide ketens

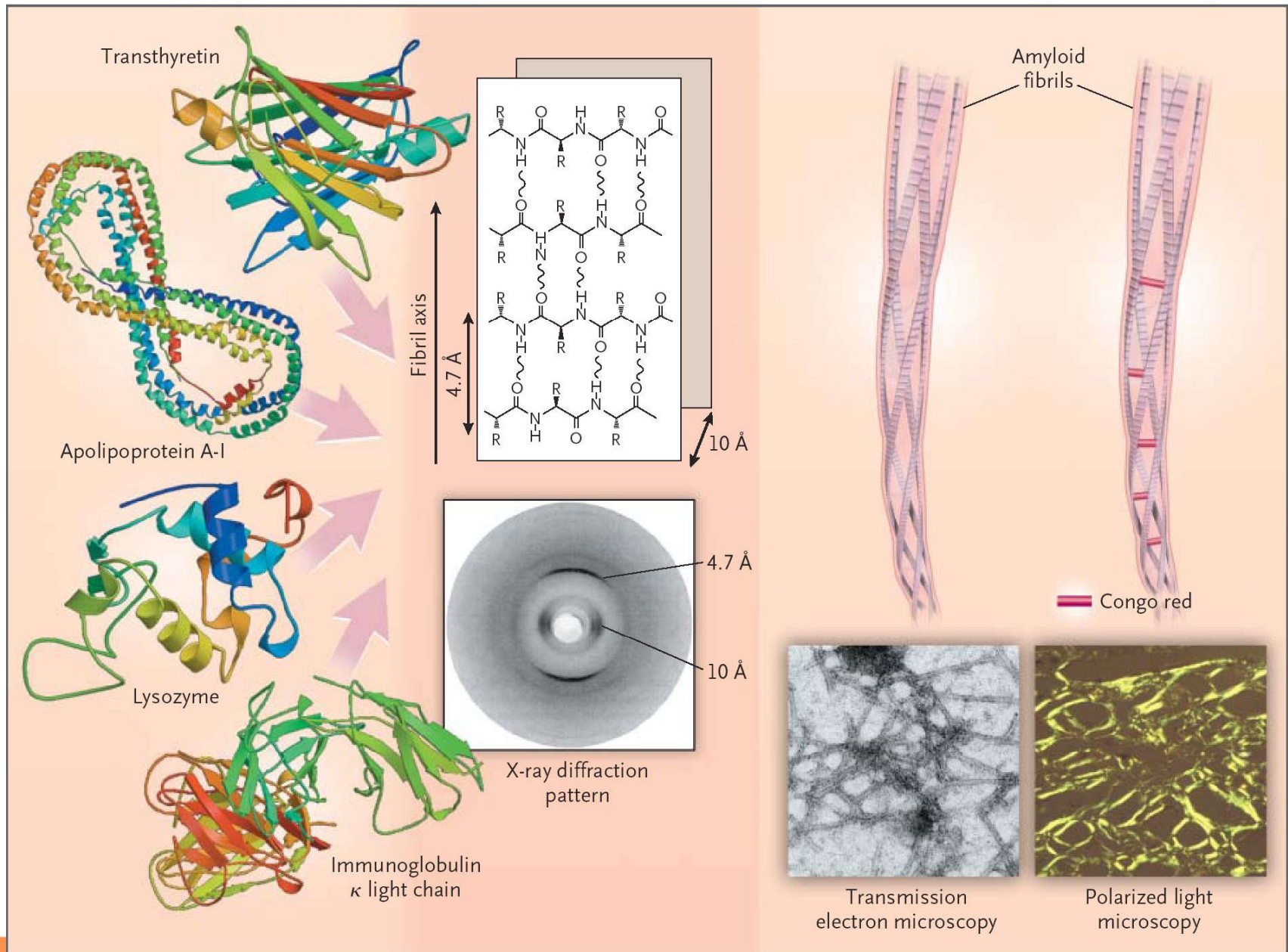


1 : 50.000

Amyloïd P-component
Pentagonaal eiwit
Ca-afhankelijke binding



1 : 200.000



Merlini, N Engl J Med 2003

Onderwerpen

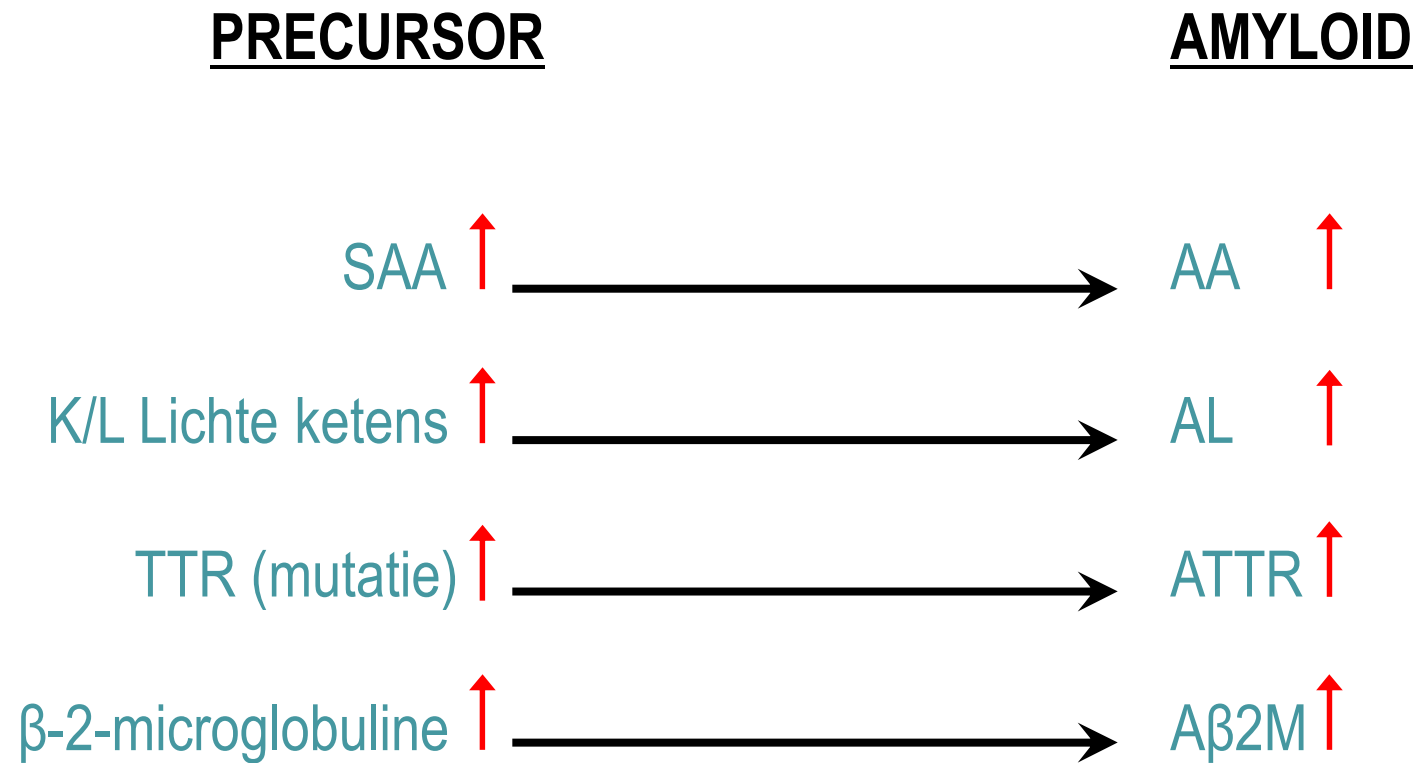
- Amyloïd en amyloïdose
- Onderverdeling in verschillende typen
- Orgaanbetrokkenheid en vooruitzichten

Amyloïdose – indeling

- De belangrijkste systemische typen:

type	associatie	voorloper eiwit
AA	ontsteking	serum amyloid A (SAA)
AL	plasmacel kloon	vrije kappa of lambda lichte ketens
AB2M	chronische dialyse	β -2-microglobuline
ATTR	1. ouderdom 2. erfelijk	transthyretine (normaal) transthyretine (mutaties)

Relatie precursor en amyloïd



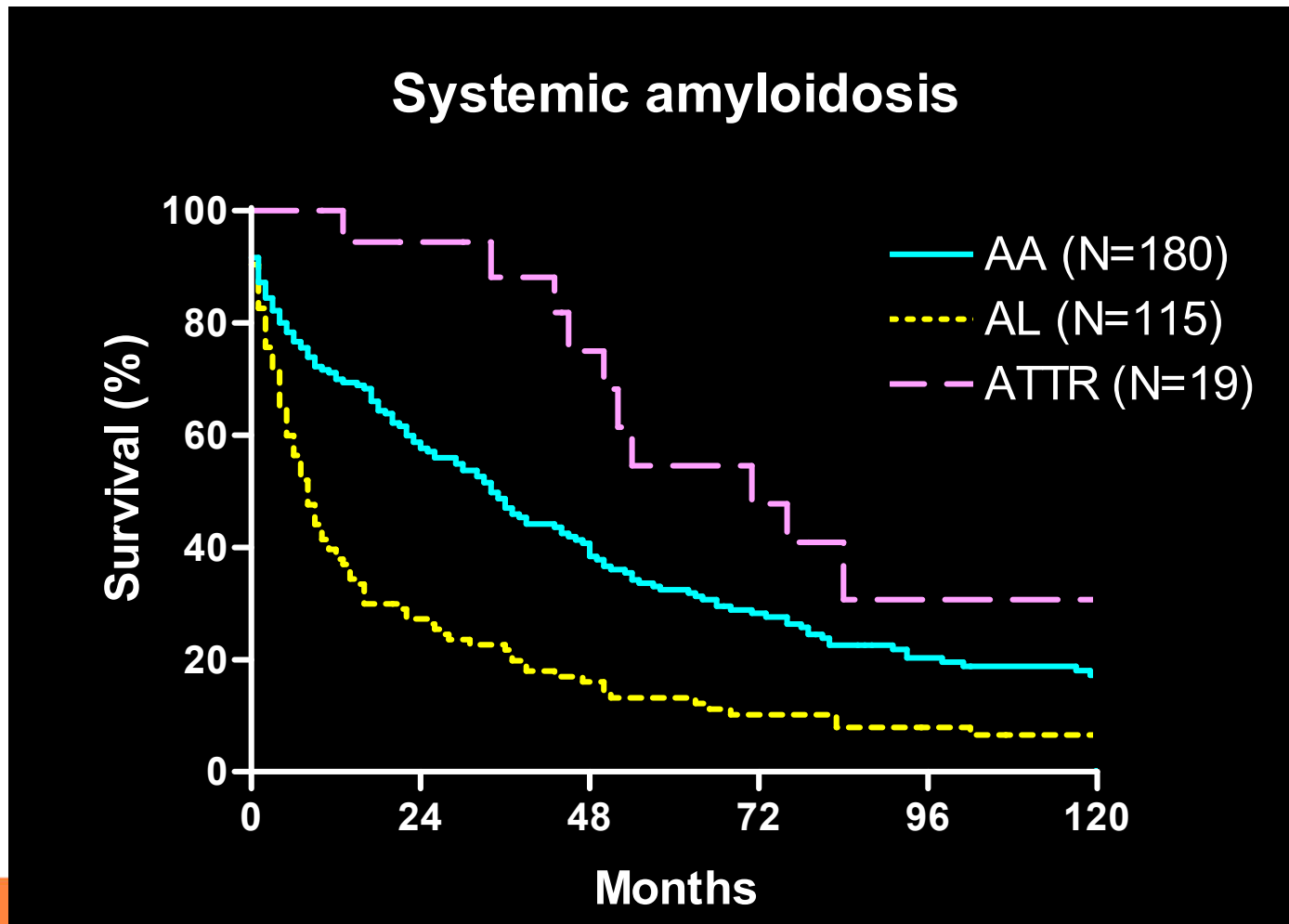
Onderwerpen

- Amyloïd en amyloïdose
- Onderverdeling in verschillende typen
- Orgaanbetrokkenheid en vooruitzichten

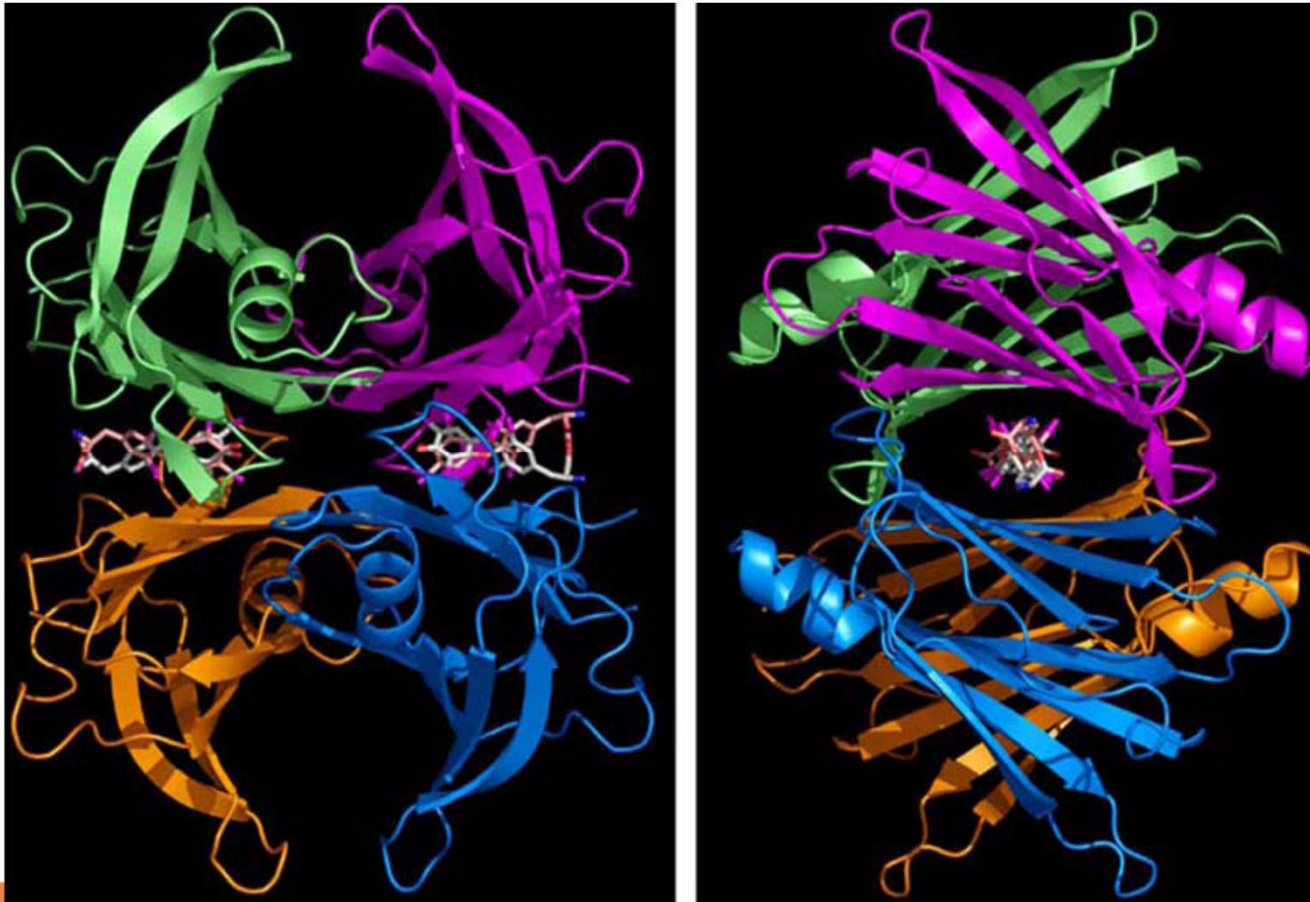
Klinische orgaanbetrokkenheid

- AA
 - Milt en nier vooral
 - soms darm, lever, schildklier, bijnier, en hart
- AL zeer diverse organen
 - hart, zenuw, nier, lever, milt, darm, tong, beenmerg, gewrichten, etc.
- AB2M
 - Carpale tunnel syndroom (CTS), gewrichten
- ATTR
 - Erfelijk: zenuwen en hart; soms nieren, ogen, darm en hersenvliezen
 - Ouderdom: hart en carpale tunnel

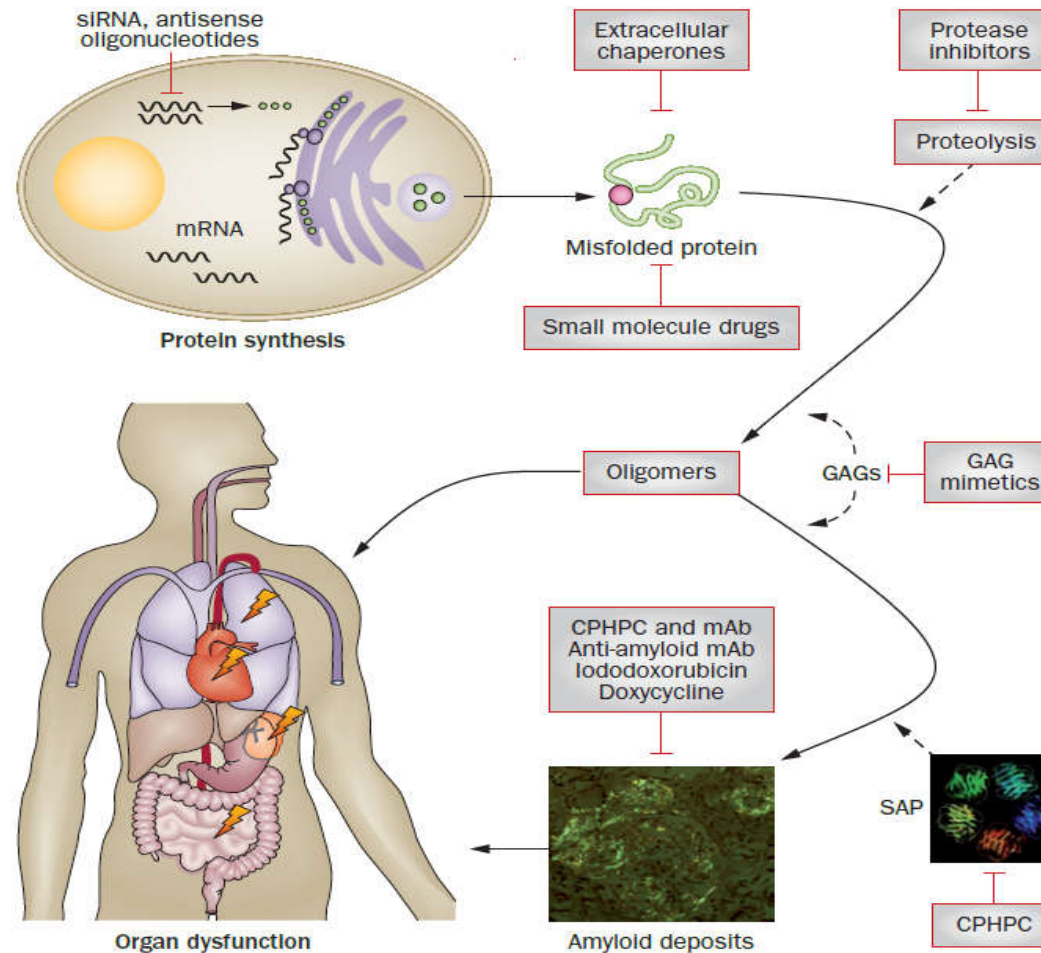
Onbehandelde amyloïdose



ATTR amyloïdose: TTR tetrameer



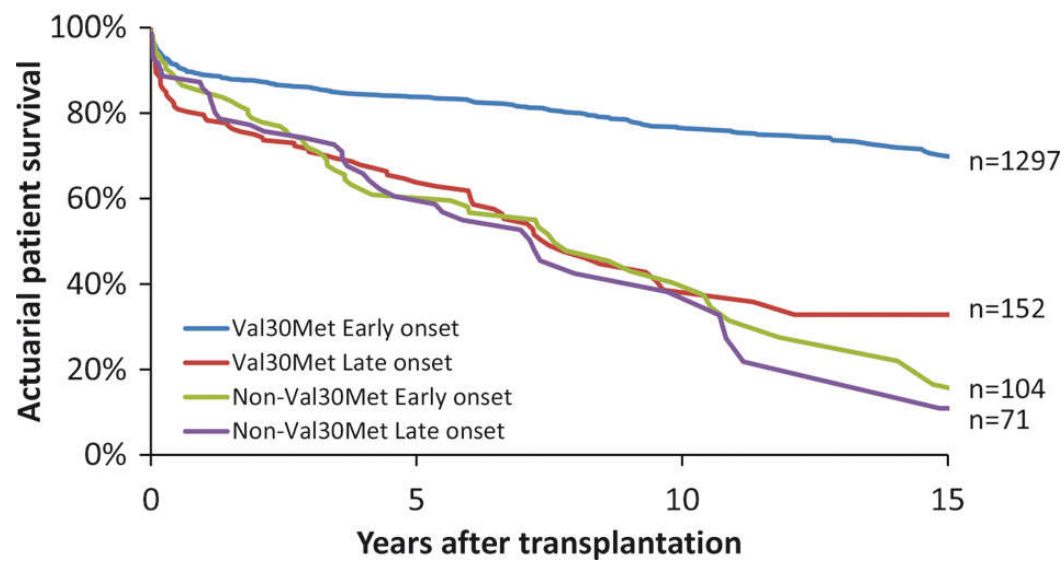
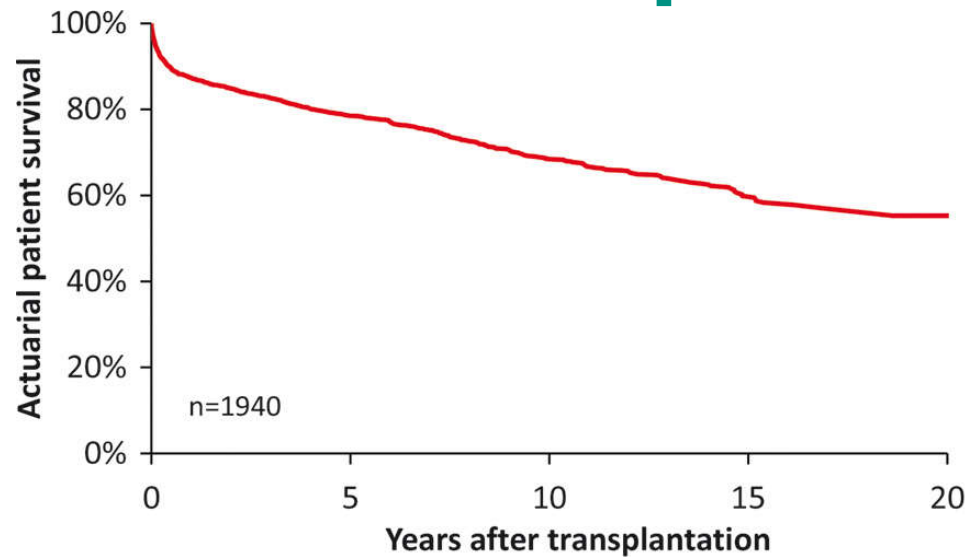
Mogelijkheden voor behandeling



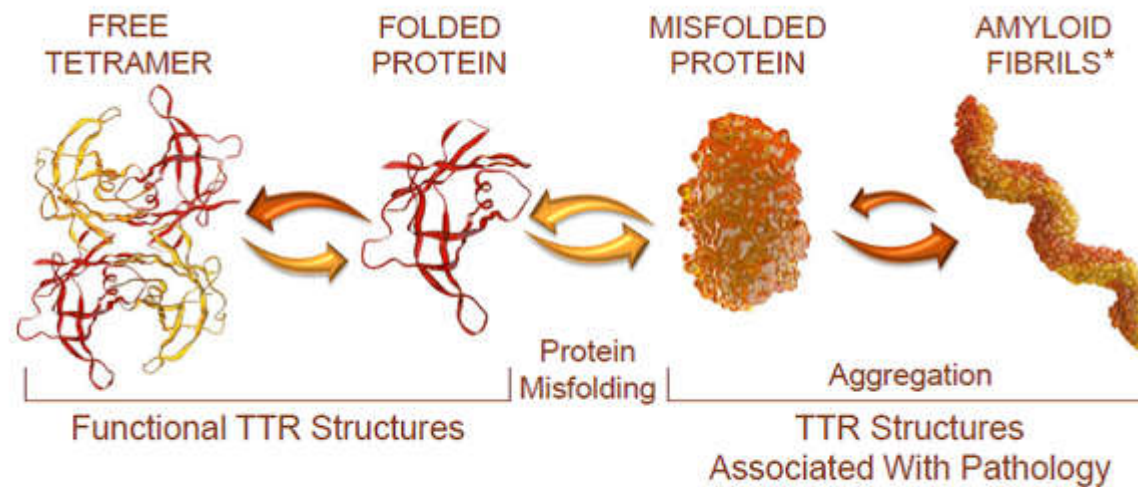
Mogelijkheden voor behandeling

- Aanbod van TTR omlaag
 - Gemuteerd TTR (erfelijk): Levertransplantatie
 - Alle TTR: Gentherapie
 - Small interfering RNA (siRNA)
 - Anti-sense behandeling
- Tetrameer stabilisatie
 - Diflunisal
 - Tafamidis
- Afbraak van ATTR amyloïd omhoog
 - Doxycycline en Tauro
 - CPHPC en anti-SAP

Levertransplantatie

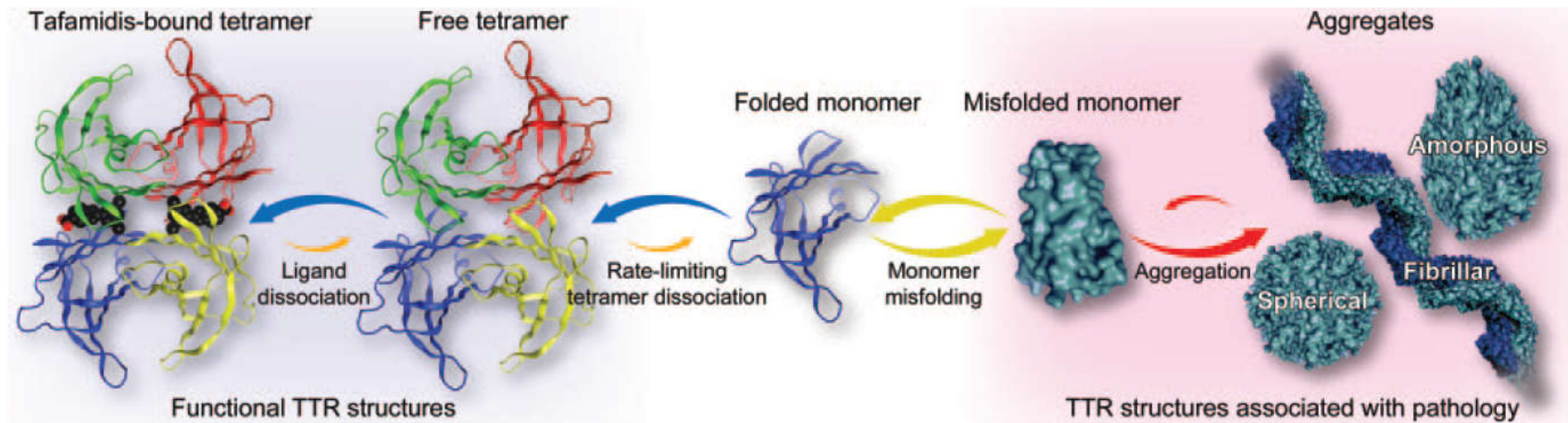


Verkeerd gevouwen TTR

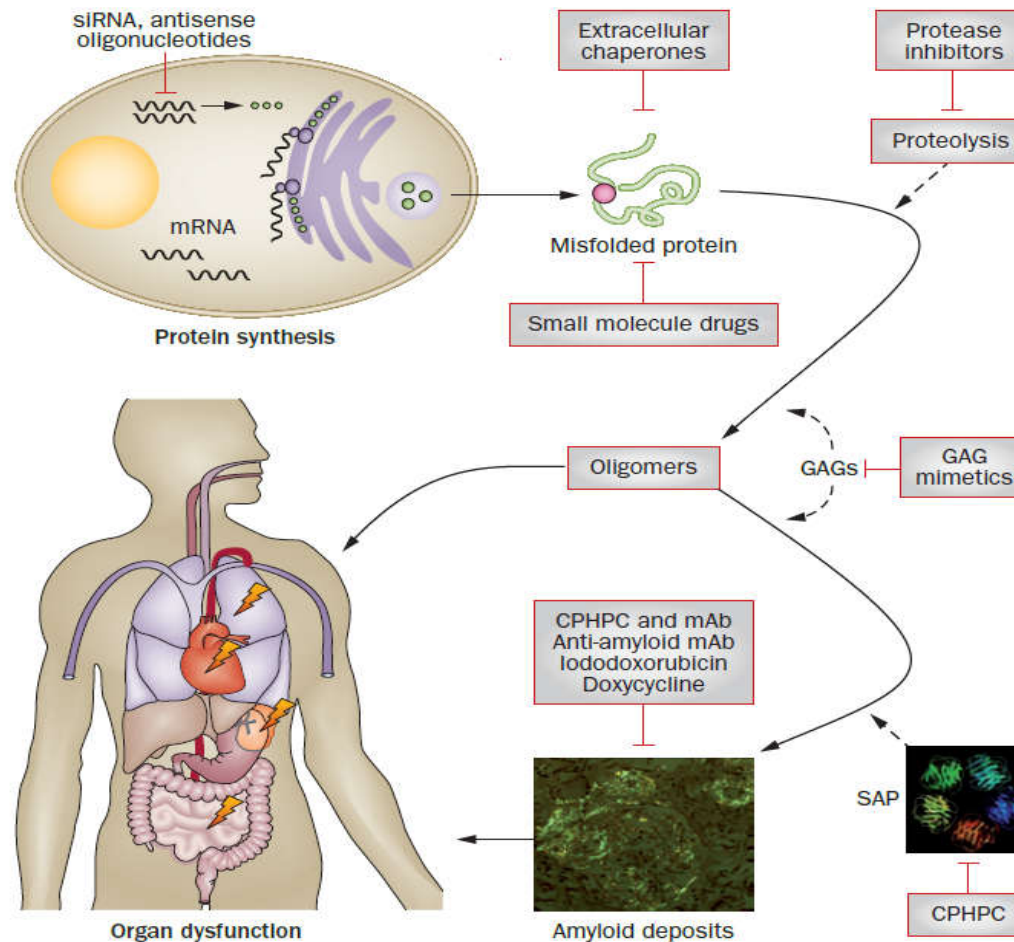


*Amyloid fibrils can be caused by a variety of toxic intermediates including small oligomers and amorphous aggregates

TTR tetramer stabilisatie



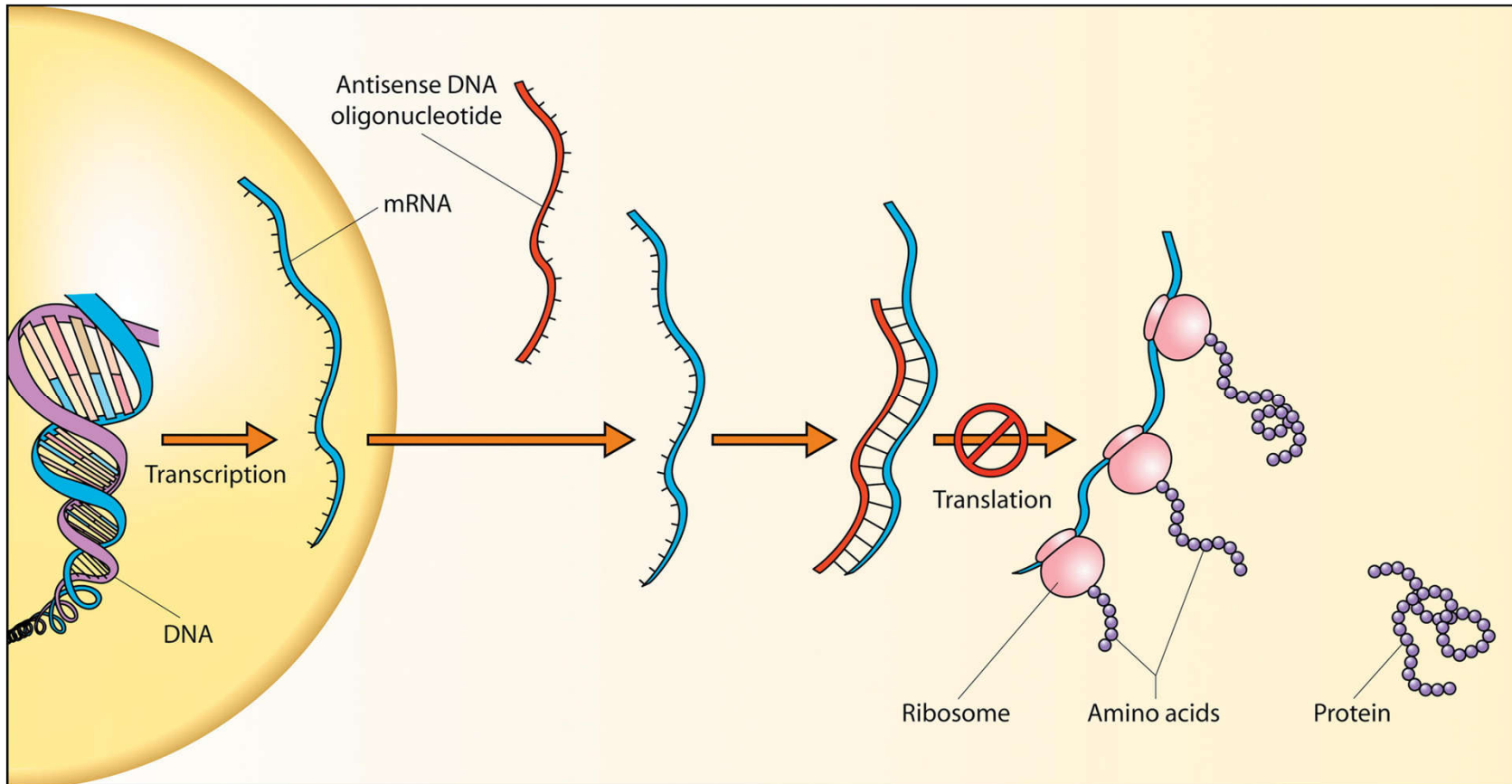
Mogelijkheden voor behandeling



Onderwerpen

- Tetrameer stabilisatie
- Anti-sense behandeling
- Small interfering RNA (siRNA)

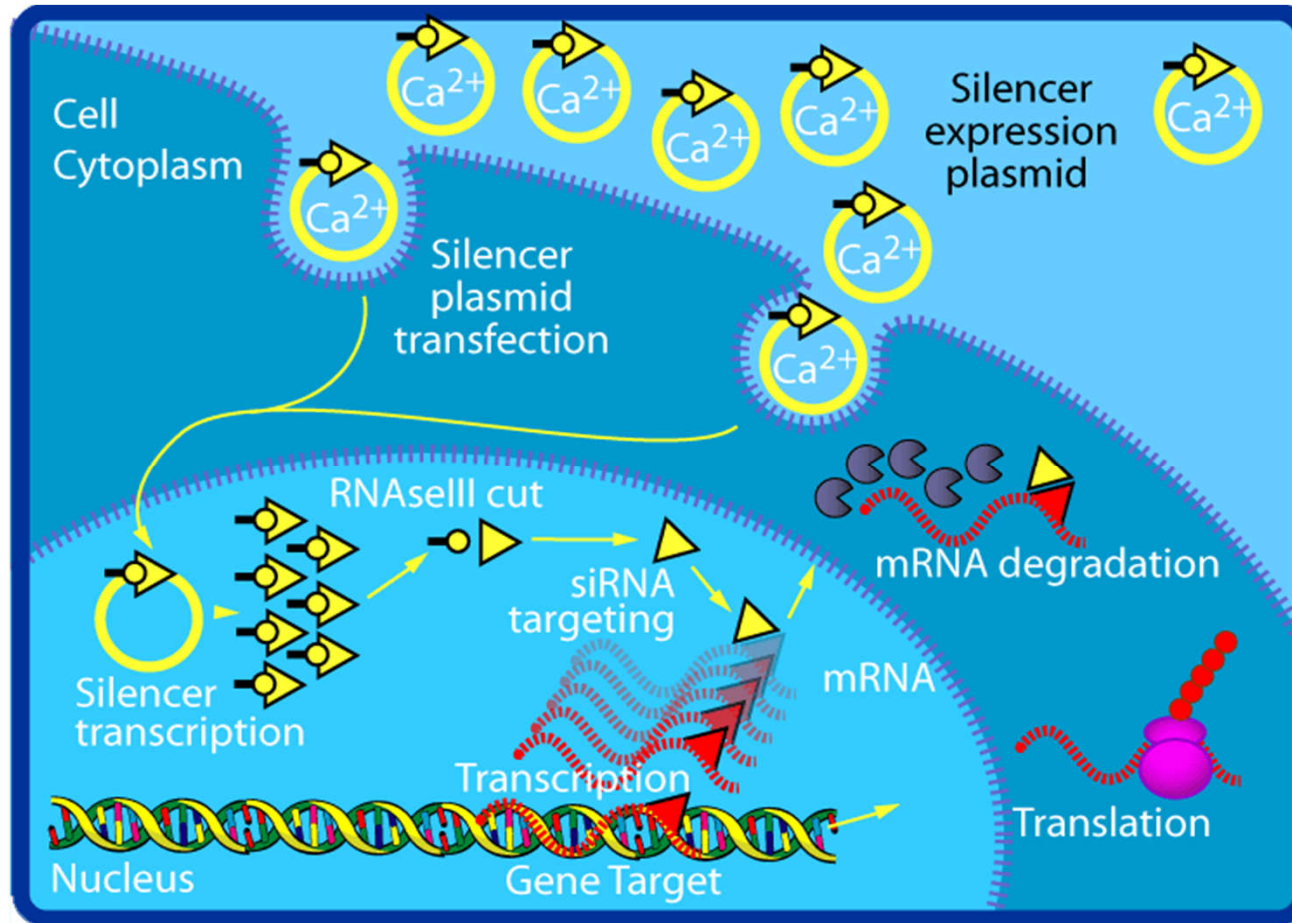
Anti-sense



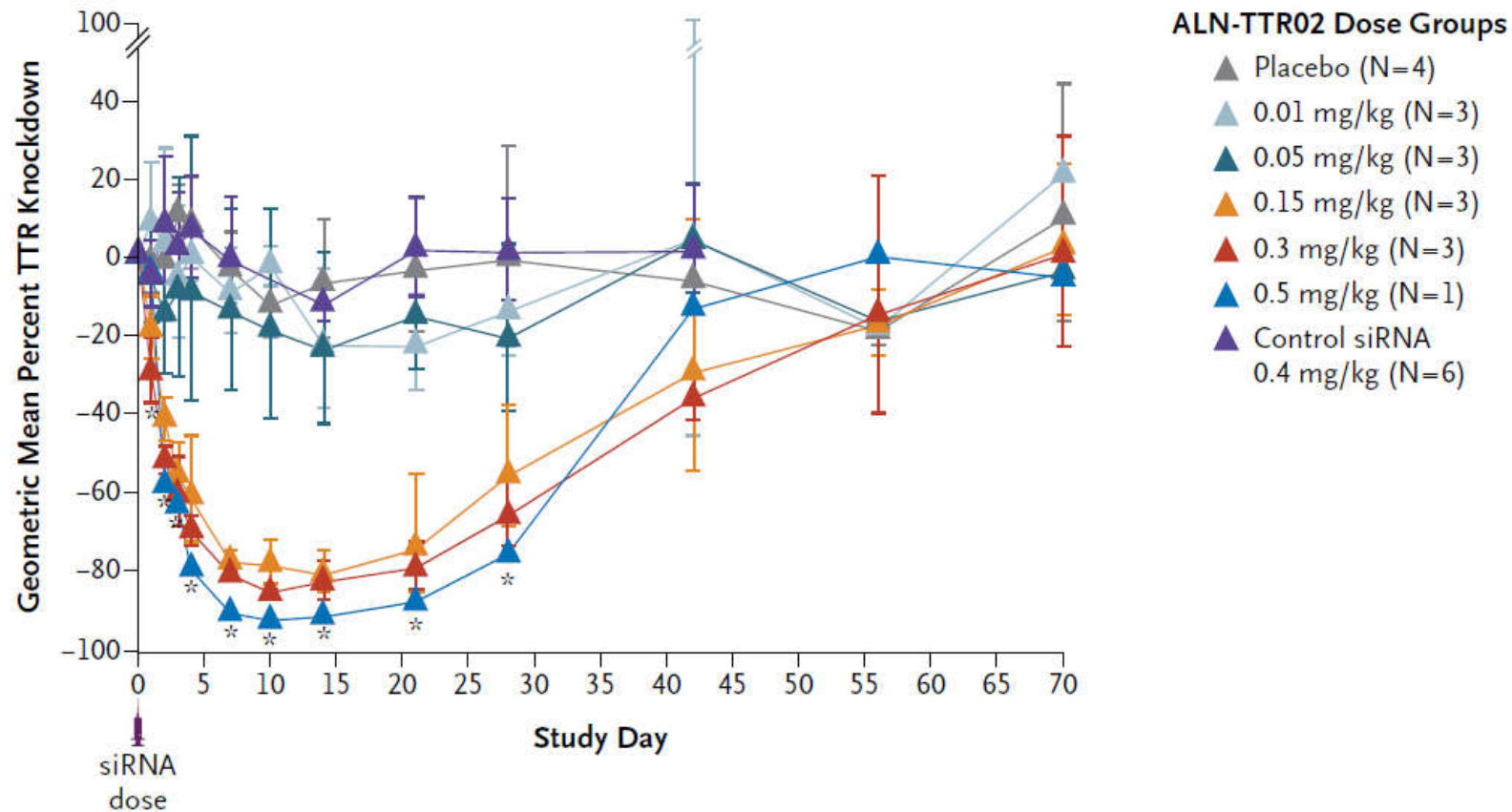
Onderwerpen

- Tetrameer stabilisatie
- Anti-sense behandeling
- Small interfering RNA (siRNA)

Behandeling met siRNA

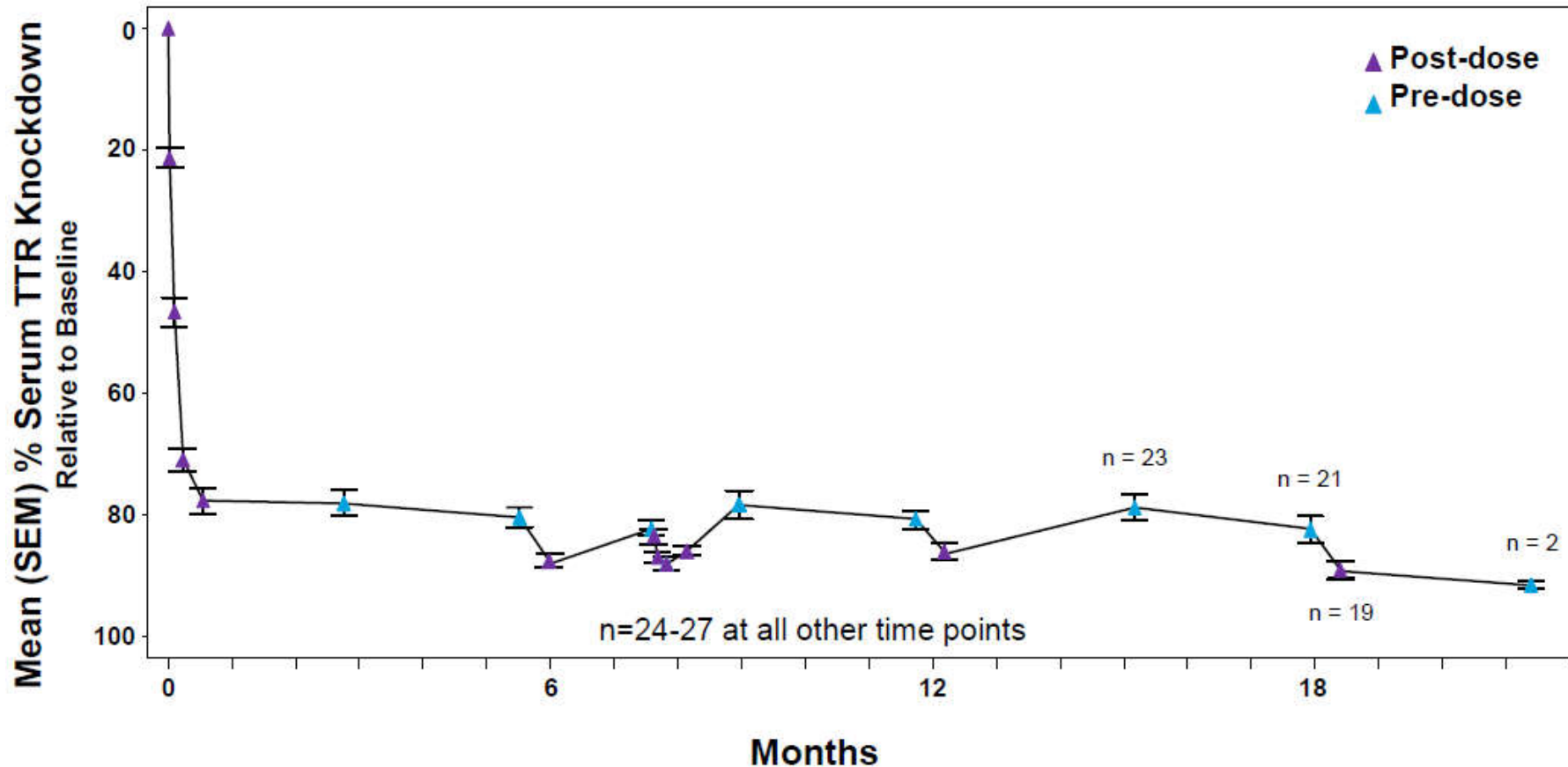


Effect van siRNA op TTR



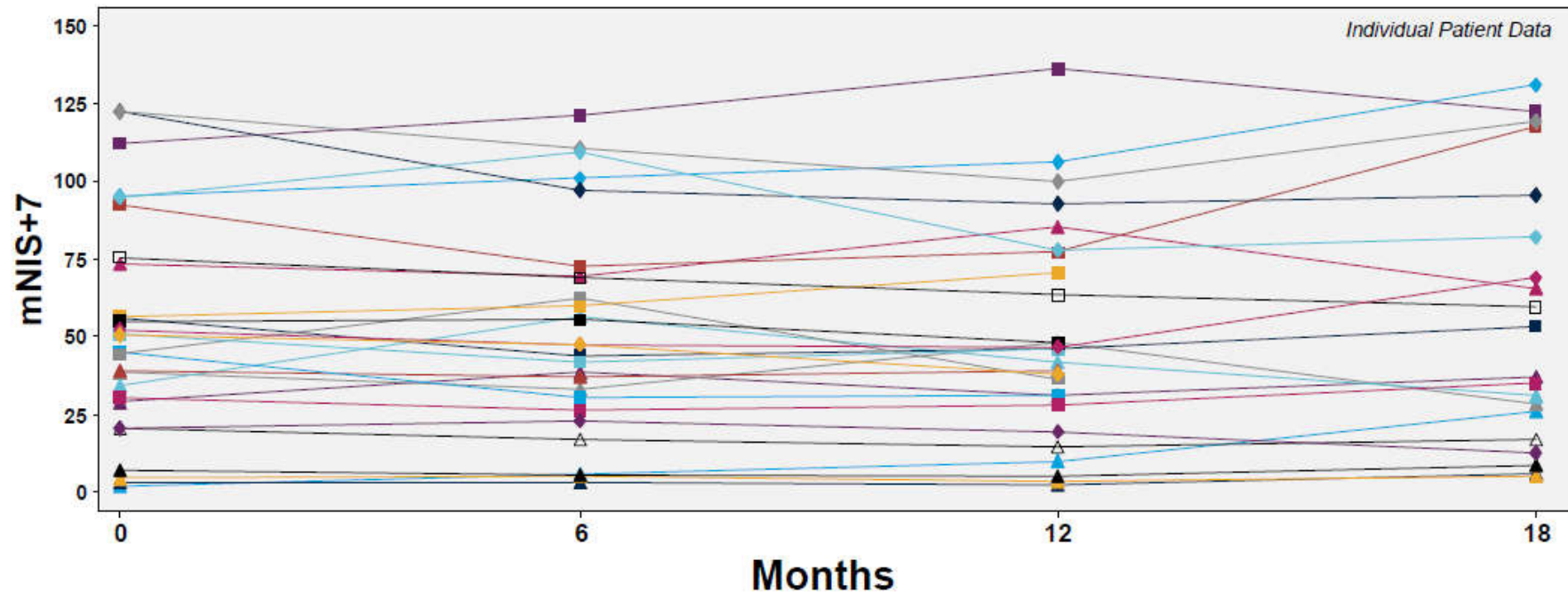
Coelho et al, NEJM 2013; 369:819-29

OLE siRNA 18 maanden



- Mean serum pre-dose TTR knockdown of approximately 80%
- Mean maximal serum post-dose TTR knockdown of 93%
- Maximal individual patient post-dose knockdown of 96%
- Similar TTR knockdown in patients on patisiran alone or on patisiran + TTR tetramer stabilizers

OLE siRNA 18 maanden



mNIS+7 component	Change from Baseline to Month 12 (n=27)		Change from Baseline to Month 18 (n=20)	
	Mean (SEM)	Median (range)	Mean (SEM)	Median (range)
Total⁺	-3.1 (2.3)	-2.5 (-29.8, 24.0)	1.7 (3.4)	-1.0 (-26.9, 35.8)
NIS-weakness	0 (0.7)	0 (-10.4, 8.3)	1.3 (1.6)	0 (-8.0, 18.3)
NIS-reflexes	0.1 (0.5)	0 (-9.0, 4.0)	1.0 (0.8)	0 (-6.0, 10.0)
QST [#]	-3.5 (1.9)	-2.5 (-23.0, 19.0)	-0.4 (2.8)	0 (-24.0, 21.0)
NCS Σ5	-0.1 (0.2)	0 (-2.0, 3.5)	0.1 (0.2)	0 (-1.5, 2.5)
Postural BP	0 (0.1)	0 (-1.5, 2.0)	-0.1 (0.1)	0 (-1.5, 0)

OLE siRNA na 18 maanden

	Natural History (nonlinear) ^{#1}	Diflunisal Phase 3+2	Patisiran Phase 2 OLE [†]
18 Mos			
Mean (SEM) Δ mNIS+7 [^]	22.9 (9.4)	PBO: 21.8 (2.2) Drug: 8.1 (1.9)	1.7 (3.4)
Mean (SEM) Δ NIS	18.4 (7.6)	PBO: 16.6 (3.2) Drug: 5.3 (2.9)	4.2 (2.0)

Andere klinische parameters

Assessment	Baseline		12 Month		18 Month	
	N	Mean (SEM)	N	Mean (SEM) Δ from Baseline	N	Mean (SEM) Δ from Baseline
10-Meter Walk [^] (sec)	22	10.1 (0.9)	21	-0.7 (0.5)	14	-1.1 (0.7)
Hand Grip Strength (kg)	27	25.8 (2.3)	27	0.7 (0.6)	20	1.0 (0.8)
mBMI (kg/m ² x albumin (g/L))	27	1031.6 (32.5)	27	0.8 (21.0)	21	-46.9 (36.0)
EQ-5D (max. impairment: 0)	27	0.8 (0)	27	0 (0)	20	0 (0)
R-ODS (no limitations: 48)	26	38.1 (1.7)	26	-1.4 (0.8)	20	-0.3 (0.9)
COMPASS-31 (max. impairment: 100)	27	15.6 (2.6)	27	-0.2 (2.0)	20	-2.9 (1.6)
Orthostatic Intolerance	27	4.9 (1.5)	27	0.7 (1.8)	20	-1.4 (1.8)
Vasomotor	27	0.7 (0.2)	27	-0.4 (0.2)	20	-0.2 (0.3)
Secretomotor	27	2.5 (0.6)	27	-0.2 (0.4)	20	-0.3 (0.4)
Gastrointestinal	27	5.8 (0.8)	27	-0.5 (0.4)	20	-1.0 (0.6)
Bladder	27	1.0 (0.3)	27	0 (0.2)	20	-0.1 (0.4)
Pupillomotor	27	0.8 (0.2)	27	0.1 (0.1)	20	0.2 (0.1)
IENFD (fibers/mm)						
Location: Leg	24	3.5 (1.3)	18	-0.5 (0.6)	13	-1.5 (0.6)
Location: Thigh	24	10.2 (2.0)	20	-1.2 (0.8)	13	1.7 (1.3)
SGNFD (m/mm ³)						
Location: Leg	24	3.9 (0.7)	18	1.0 (0.7)	13	1.4 (1.2)
Location: Thigh	24	6.5 (0.7)	19	2.7 (0.8)	13	4.9 (1.4)
Cardiac Subgroup, N=11						
NT-proBNP (ng/L) [#]	9	809.8 (246.7)	9	244.8 (229.1)	7	150.9 (315.9)
Troponin I (ng/mL) [#]	8	0.1 (0.1)	8	-0.1 (0.1)	6	-0.1 (0.1)
LV Mass (g)	11	271.6 (22.3)	11	-16.2 (15.6)	8	17.6 (14.9)
LV wall thickness (cm)	11	1.6 (0.1)	11	0 (0.1)	8	0.1 (0)
Ejection fraction (%)	11	62.5 (2.6)	10	-2.8 (1.6)	8	1.4 (1.4)
Peak longitudinal strain (%)	11	-16.6 (1.3)	11	-0.4 (0.7)	8	0.8 (1.1)
10-Meter Walk (sec)	7	12.1 (2.0)	7	-1.1 (1.3)	4	-1.9 (2.3)

Conclusie

- De behandelingsmogelijkheden van ATTR amyloïdose lijken zich geleidelijk uit te breiden
- Vooral de verschillende ingangen in het ontstaan van amyloïdose worden benut
- Tot nu toe is het effect bij ATTR amyloïdose nog beperkt: alleen afremming van de snelheid van achteruitgang

ATTR amyloïdose - studies

- TTR tetrameer stabilisatie bij polyneuropathie (pnp)
 - Tafamidis - 2012 [afremming aangetoond](#) (Teresa Coelho)
 - Diflunisal - 2013 [afremming aangetoond](#) (John Berk)
- Remming v/d TTR gen expressie/ TTR aanmaak bij pnp
 - siRNA - 2013 de RCT studie is gestart en inclusie gestopt: [loopt nog](#)
 - Anti-Sense - 2012 de RCT studie is gestart en inclusie gestopt: [loopt nog](#)
- Werkzaamheid v/d medicatie bij cardiomyopathie
 - Tafamidis - 2014 de RCT studie is gestart en inclusie gestopt: [loopt nog](#)
 - siRNA – 2015 de RCT studie is gestart en [inclusie loopt](#)
 - Anti-sense – 2016 de RCT studie is [aangekondigd](#)
- Werkzaamheid doxycycline, CPHPC + anti SAP nog niet onderzocht

www.amyloid.nl

www.amyloidose.nl


Amyloïdose
NEDERLAND