

# ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΕΚ ΤΡΑΝΣΘΥΡΕΤΙΝΗΣ

## Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις

*Βαδίζοντας από τη διάγνωση στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση*

Μαρία Γαβριατοπούλου

Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής και Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αθήνα, 10 Μαρτίου 2018

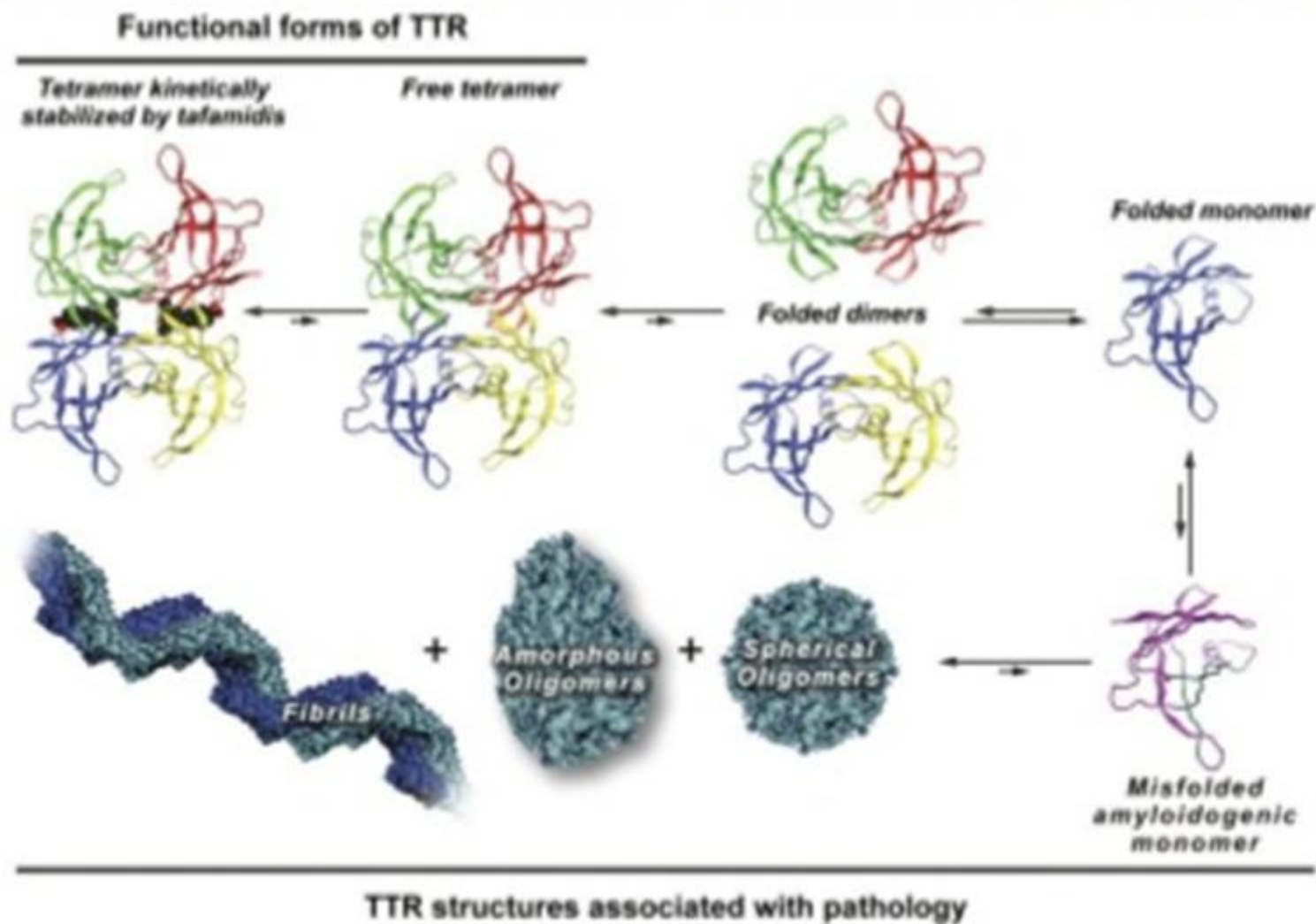
# Αμυλοείδωση εκ τρανσθυρετίνης-ATTR

-Τρανσθυρετίνη: Μεταφορέας της θυροξίνης και της ρετινόλης

-Παράγεται κατά κύριο λόγο (>95%) στο ήπαρ και δευτερευόντως στα χοριοειδή πλέγματα του εγκεφάλου και στο επιθήλιο της χρωστικής του αμφιβληστροειδούς

-Σχετίζεται με το σχηματισμό ινιδίων αμυλοειδούς που εναποτίθενται σε ποικίλα όργανα και ιστούς με ιδιαίτερο τροπισμό το νευρικό σύστημα και την καρδιά

# TTR STRUCTURE AND FIBRIL FORMATION



# Σημεία και συμπτώματα

Μη ειδικά

## **ΚΑΡΔΙΑ**

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια –κυρίως δεξιάς (δύσπνοια στην κόπωση, οιδήματα, ηπατομεγαλία, ασκίτης, διατεταμένες σφαγίτιδες), διαστολική δυσλειτουργία, αρρυθμίες
- Διατηρημένο κλάσμα εξώθησης προεξάρχει στην ATTR

## **ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

- Συμμετρική, αισθητικοκινητική (ή και αυτόνομη) αξονικού τύπου πολυνευροπάθεια
- Κάτω άκρων στη μετάλλαξη TTR V30M
- Άνω άκρων στις μεταλλάξεις TTR I84S, TTR L58H
- Αδυναμία και παραισθησίες στα άνω άκρα από εναπόθεση στους καρπιαίους σωλήνες TTR L58H

# Σημεία και συμπτώματα

## ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- Νυσταγμός και πυραμιδική συνδρομή με σπαστική παραπάρεση
- Σπασμοί, υπαραχνοειδείς αιμορραγίες, άνοια
- Πολύ σπάνια: Απώλεια ακοής και παραγκεφαλιδική αταξία

**ΓΕΣ, ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ, ΠΟΡΦΥΡΑ**

# Σημεία και συμπτώματα Πολυνευροπάθειας



# Ρήξη τένοντα δικεφάλου και TTR αμυλοείδωση



**Table. Frequency of Ruptured Distal Biceps Tendon Among Patients in the Biopsy-Proven ATTRwt vs Heart Failure (Control) Groups**

Ruptured Distal Biceps Tendon Status	ATTRwt Group, No. of Events (n = 111)	Heart Failure Group, No. of Events (n = 40)
Present	37	1
Absent	74	39

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

-Κλινική εξέταση μη ειδική-Οικογενειακό ιστορικό

-Βιοψία (προσβεβλημένου οργάνου, λίπους, σιελογόνου αδένα) **CONGO RED θετική χρώση**

**Βιοψία λίπους 20-25% σε ATTRwt, 50-75% σε variant**

**Βιοψία μυοκαρδίου 100% ειδικότητα και ευαισθησία**

-Ταυτοποίηση του αμυλοειδούς με ανοσοιστοχημεία ή *mass spectrometry*

-Γενετικός έλεγχος

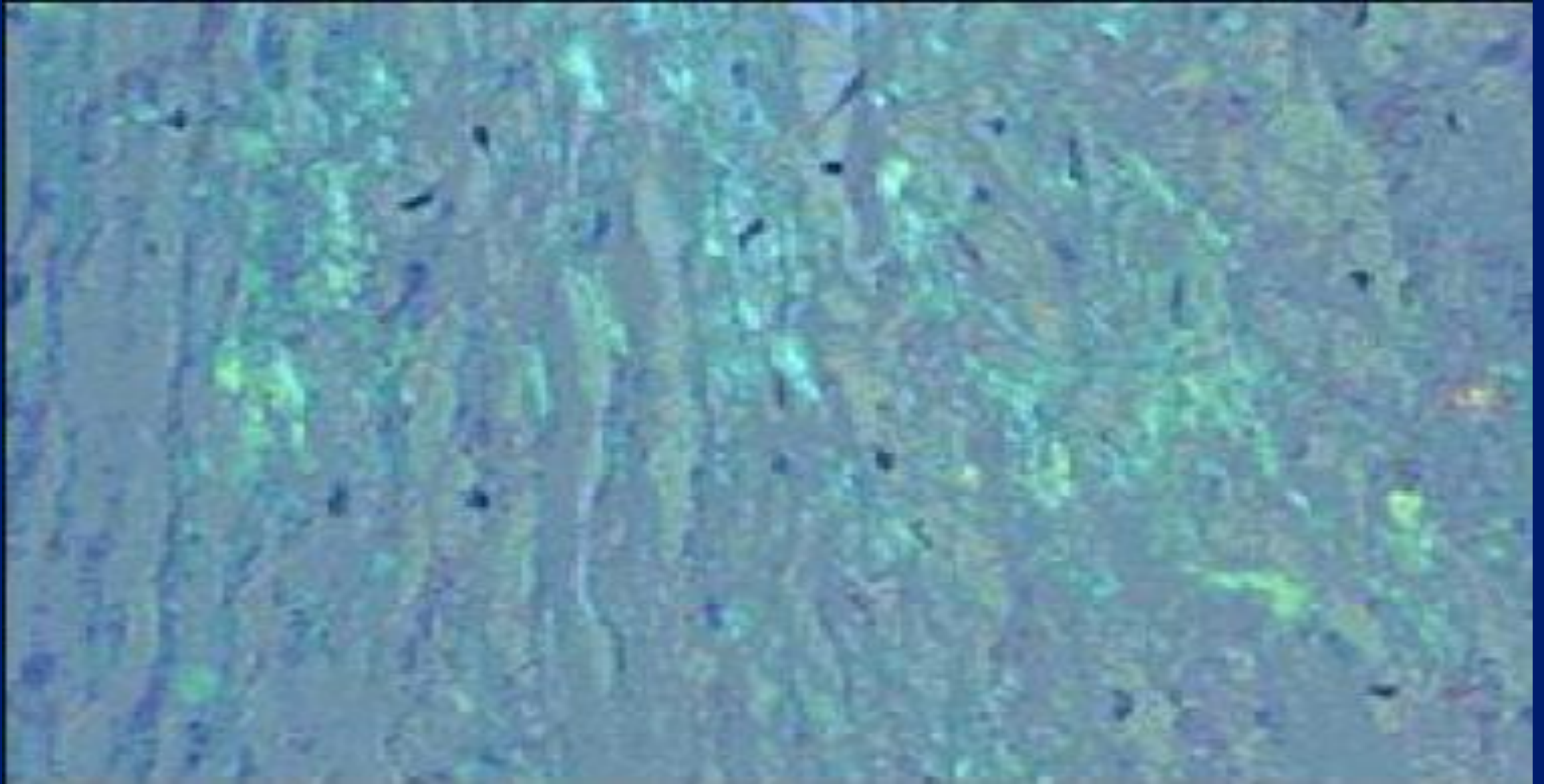
-Ταχύτητες αγωγής νεύρων

-Radiolabeled P-component scanning

-MRI καρδιάς, U/S καρδιάς, ΗΚΓ, PYP scan

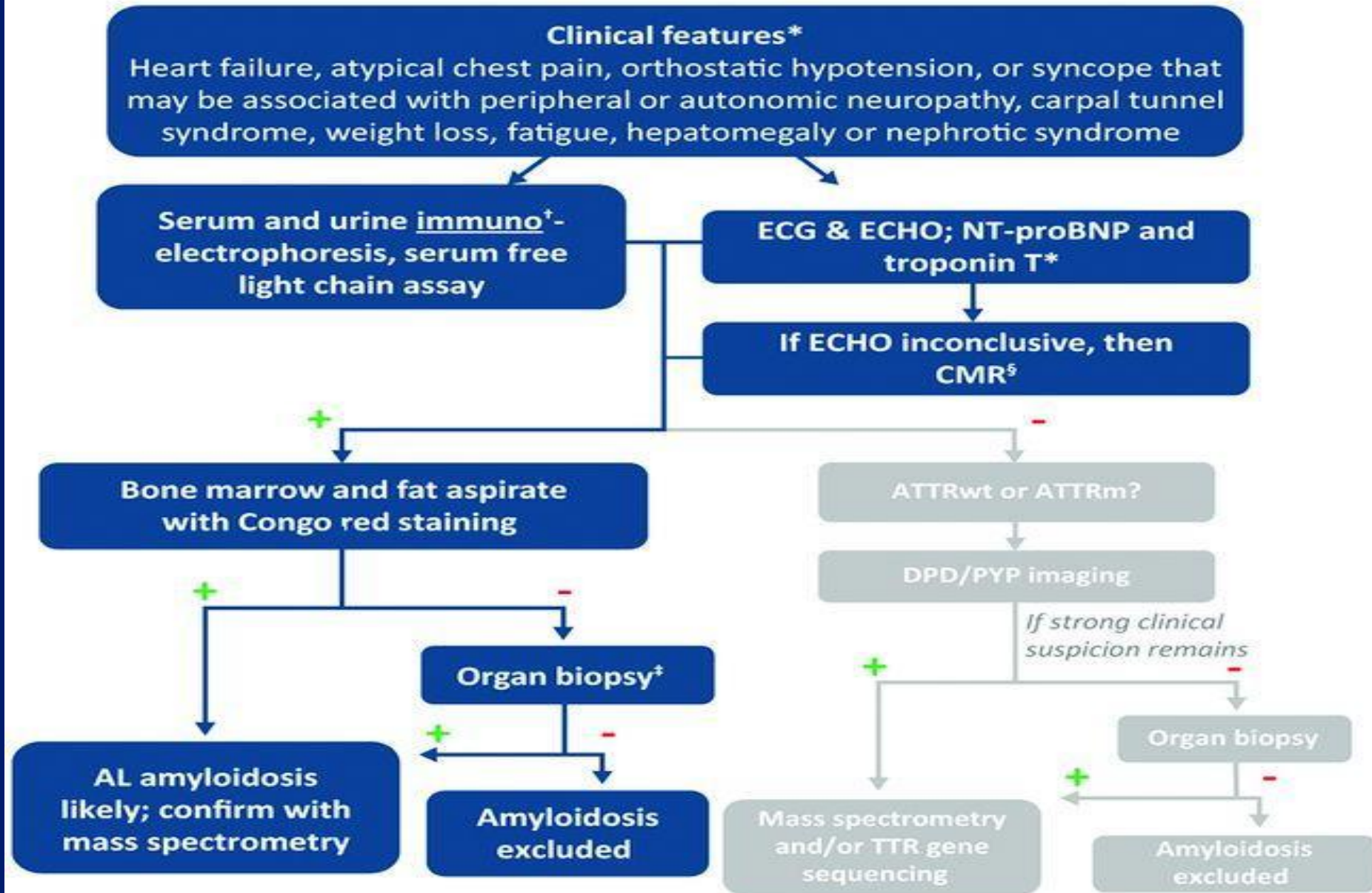
-Ισχυρή υποψία όταν συνδυάζονται συμπτώματα από καρδιά και νευρικό σύστημα





**Congo Red positive stain**

**A** Algorithm for diagnosis in patients with suspected cardiac amyloidosis\*



# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

**Χωρίς** μετάλλαξη στο γονίδιο της τρανσθυρετίνης/Γεροντική αμυλοείδωση

-7<sup>η</sup> και 8<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής

-25% σε νεκροτομικά ευρήματα >85 ετών-συνήθως ασυμπτωματική

**Με** μετάλλαξη στο γονίδιο της τρανθυρετίνης

-περισσότερες από 100 μεταλλάξεις που οδηγούν στις οικογενείς μορφές

-οι συχνότερες: Thr60Ala (24%), Val30Met (15%), Val122Ile (10%)(συχνότερη σε Αφροαμερικάνους), Ser77Tyr (5%)

-όταν προεξάρχει η προσβολή του νευρικού συστήματος ► οικογενής αμυλοειδωτική πολυνευροπάθεια (FAP) (συχνότερη η Val30Met, Πορτογαλία)

-όταν προεξάρχει η προσβολή της καρδιάς ► οικογενής αμυλοειδωτική μυοκαρδιοπάθεια (FAC)

# ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Εξαρτάται από το είδος της μετάλλαξης, από το είδος και την έκταση του προσβεβλημένου οργάνου

- Η κυριότερη αιτία θανάτου είναι η ΣΚΑ και οι αρρυθμίες
- Η νόσος οδηγεί σε θάνατο συνήθως 7-12 έτη από την έναρξη των συμπτωμάτων

## ATTRh: Σε ενδημικές περιοχές

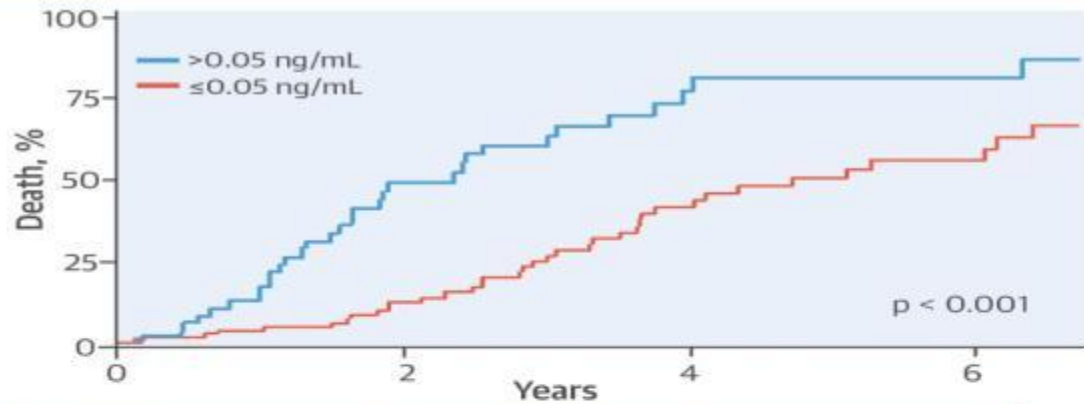
- τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως πριν την ηλικία των 40 ετών με συχνότερη την προσβολή του νευρικού συστήματος
- οδηγούν προοδευτικά σε καχεξία

## Σε μη ενδημικές περιοχές

- η έναρξη των συμπτωμάτων καθυστερεί (>50 έτη)
- Συχνότερη σε άντρες

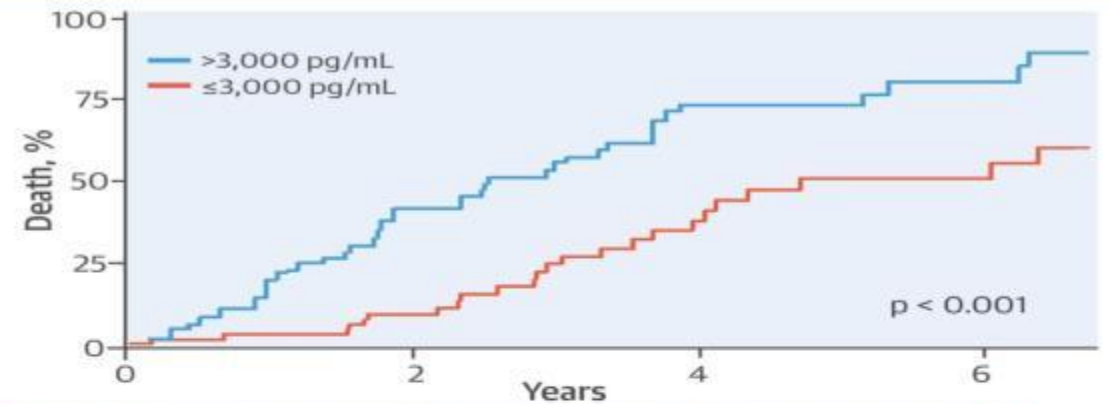
# Prognosis-wtTTR

## ATTRwt: Mortality-Troponin T



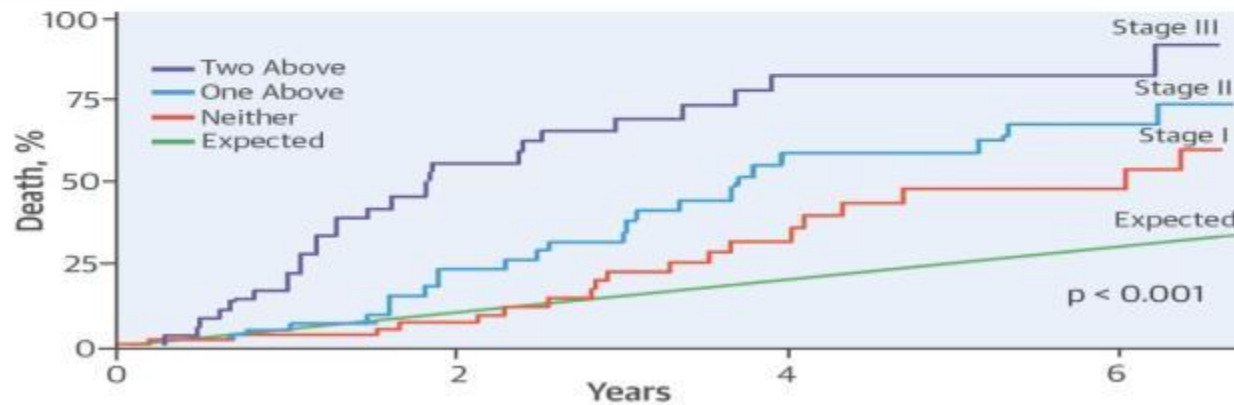
≤0.05	103	59	21	9
>0.05	51	19	5	2

## ATTRwt: Mortality-NT-BNP



≤3,000	80	44	15	8
>3,000	74	34	11	3

## ATTRwt: Staging System



Neither	68	38	13	7
One Above	47	27	10	3
Two Above	39	13	3	1

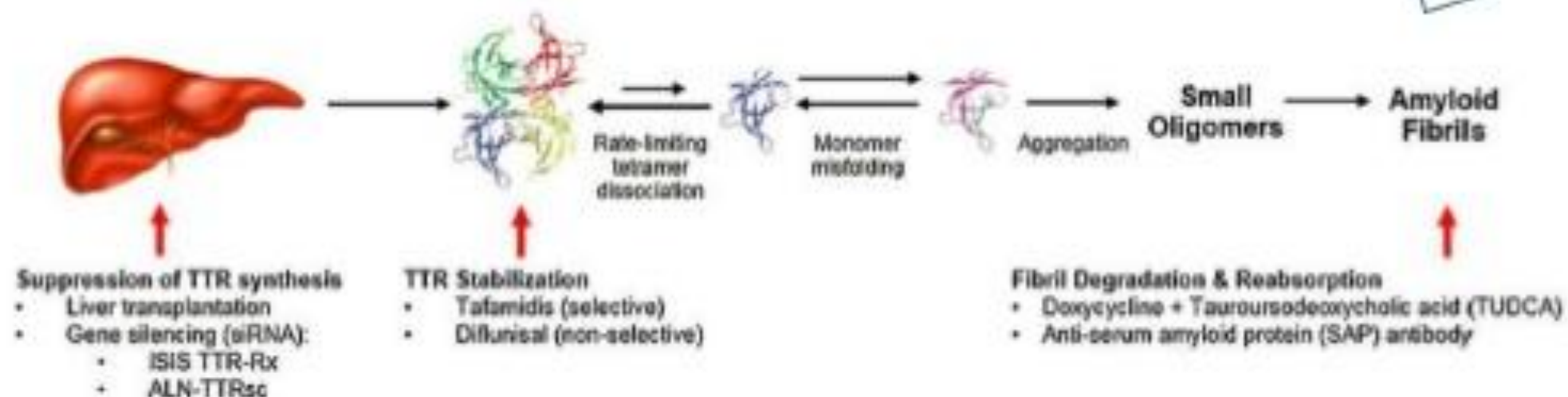
# ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ

- Ιδιοπαθής αξονική πολυνευροπάθεια
- Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
- Στένωση σπονδυλικού σωλήνα
- Νόσος Charcot-Marie-Tooth
- Αλκοολισμός
- Σακχαρώδης διαβήτης
- AA αμυλοείδωση
- Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια
- AL αμυλοείδωση

# TTR Amyloid: Pharmacotherapy

Liver transplant

Heart transplant  
(or combined heart  
liver)



# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

-Gold standard η μεταμόσχευση ήπατος (ή και άλλων προσβεβλημένων οργάνων)- the early the better

-Κανένα εγκεκριμένο φαρμακευτικό σκεύασμα από τον FDA

-Πολλαπλές κλινικές μελέτες σε εξέλιξη

-Τα κύρια φαρμακευτικά σκευάσματα που μελετώνται είναι:

- ▶ tafamidis
- ▶ diflunisal
- ▶ patisiran
- ▶ revusiran
- ▶ tolcapone

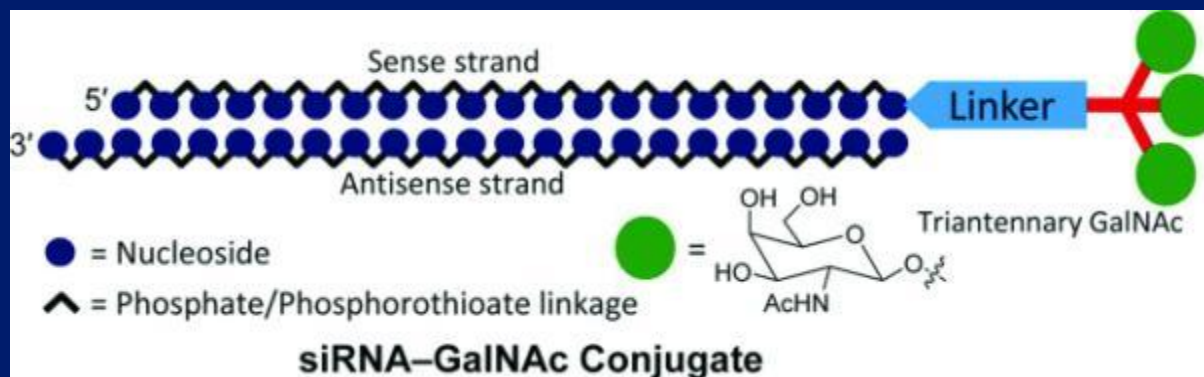
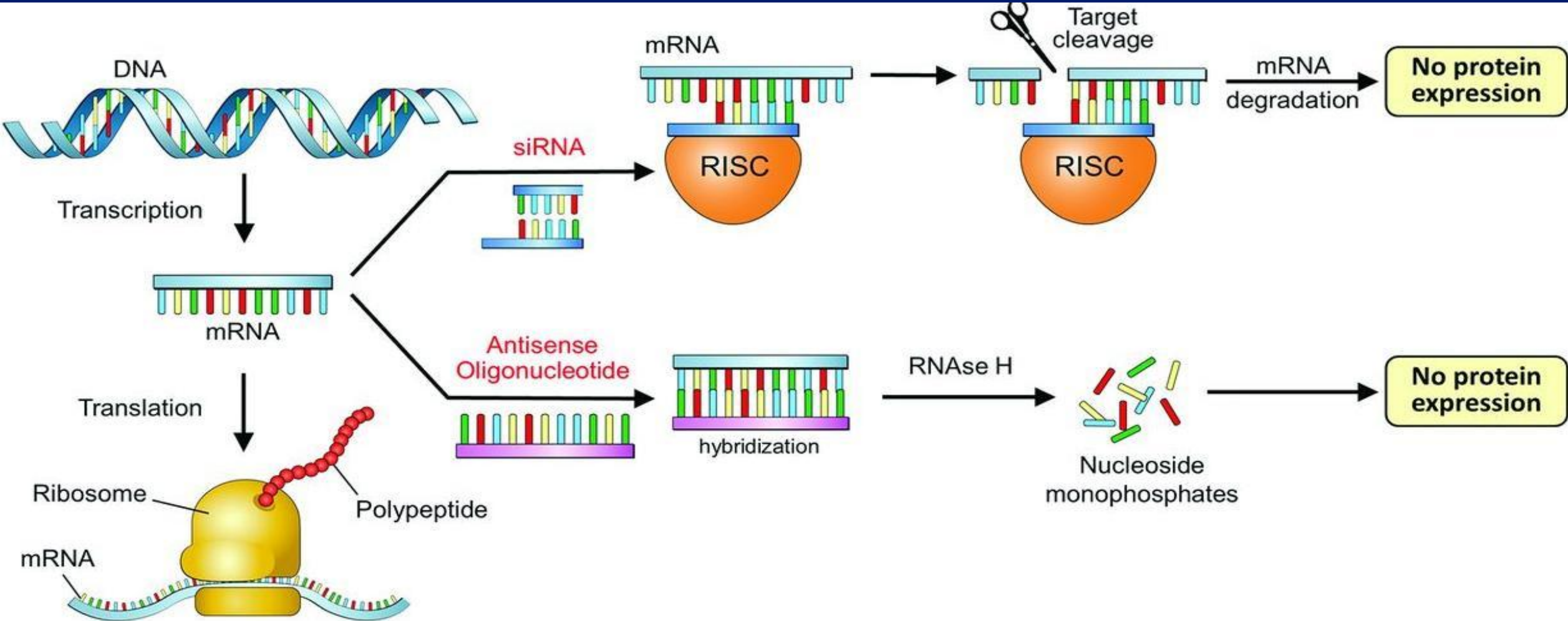


# 1. ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΤR

# ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

## Μεταμόσχευση ήπατος (1990)

- 2100 έως σήμερα
- Αντικαθιστά την κύρια πηγή της μεταλλαγμένης TTR
- Σταθεροποίηση της νόσου, αναστέλλει την εξέλιξη της νευροπάθειας
- Καλύτερα αποτελέσματα όταν πραγματοποιείται έγκαιρα
- Επιβίωση στα 20 έτη 55.3%
- Για τους ασθενείς με TTR Val30Met το πιο εκσεσημασμένο όφελος στην επιβίωση αφορά τα πρώτα 5 έτη



# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

## PATISIRAN ΚΑΙ REVUSIRAN-Gene silencing

- Το patisiran είναι μια μορφή siRNAs που αναστέλλει την παραγωγή της TTR (wt και variant) κατά 70%
- Μελέτη φάσης 1 σε υγιείς εθελοντές ανέδειξε ταχύ και δοσοεξαρτώμενο knockdown της TTR
- Μελέτη φάσης 2 ανέδειξε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη μείωση των επιπέδων της μεταλλαγμένης και μη TTR σε ασθενείς με FAP
- Σε εξέλιξη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3
- Το revusiran δρα με ανάλογο μηχανισμό απευθείας στα ηπατοκύτταρα
- Σε μελέτη φάσης 2 τα επίπεδα ορού της TTR ελαττώθηκαν κατά 90%
- Σε εξέλιξη μελέτη φάσης 3

## 2. ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΤR

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

## ΤΑΦΑΜΙΔΙΣ-Εκλεκτική σταθεροποίηση

- Συνδέεται εκλεκτικά στην TTR και τη σταθεροποιεί
- Με τον τρόπο αυτό αναστέλλει την παραγωγή αμυλοειδούς
- Έγκαιρη έναρξη της θεραπείας ελαχιστοποίησε την πρόοδο νόσου κατά 5.5 έτη σε ασθενείς με ήπια ATTR-FAP
- Μολονότι δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σχετικά με τα πρωτεύοντα νευρολογικά outcomes και την ποιότητα ζωής το 2011 ο ΕΜΕΑ ενέκρινε τη χρήση του
- Έκτοτε η έγκριση του επεκτάθηκε σε Ιαπωνία, Μεξικό και Αργεντινή ως θεραπεία πρώτης γραμμής για σταδίου 1 FAP

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

## DIFLUNISAL-Μη εκλεκτική σταθεροποίηση

- ΜΣΑΦ εγκεκριμένο από τον FDA για τη θεραπεία της αρθρίτιδας
- Σε δοσολογία 250 mg δισ ημερησίως, προσδένεται στη θυροξίνη και σταθεροποιεί τα κυκλοφορούντα τετραμερή της TTR
- Με τον τρόπο αυτό αναστέλλει την απελευθέρωση των μονομερών που απαιτούνται για την αμυλοειδογένεση
- Σε μια τυχαιοποιημένη, placebo-controlled μελέτη σε ασθενείς με σταδίου I-II ATTR-FAP, το diflunisal βελτίωσε την ποιότητα ζωής και μείωσε την πρόοδο της νευρολογικής συμπτωματολογίας συγκριτικά με το placebo
- off-label
- Προσοχή στη νεφροτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα, αιμορραγίες πεπτικού

*Castano A, et al. Congest Heart Fail. 2012;18(6):315-9.*

*Berk J, et al. JAMA 2013;310(24):2658-67*

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

## TOLCAPONE

- Εγκεκριμένο από τον FDA για τη νόσο του Parkinson
- Καταλαμβάνει τις θέσεις πρόσδεσης της  $T_4$  που εδράζουν στα διμερή της TTR και παρεμποδίζει με τον τρόπο αυτό την αμυλοειδογένεση σταθεροποιώντας τα τετραμερή
- Επιπλέον όφελος η αναστολή της κυτταροτοξικότητας της TTR
- Ενδείξεις για καλύτερα αποτελέσματα από το tafamidis στη wt-TTR.
- Σε φάση κλινικών μελετών ([NCT02191826](#), [EudraCT number: 2014-001586-27](#))



# 3. ΑΠΟΔΟΜΗΣΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΟΥΣ

# ΑΠΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΑΜΥΛΟΕΙΔΟΥΣ

Δοξουκυκλίνη 100 mg b.i.d και TUDCA 250 mg t.i.d (Ταυροδεοσοχολικό οξύ); Μελέτη φάσης 2 σε εξέλιξη

*Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, φωτοευασθησία, ΓΟΠ*

Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του αμυλοειδούς δοκιμάζονται προκλινικά (SAP)

Πιθανότατα στο μέλλον να συνδυαστούν στοχευμένες προσεγγίσεις

# 4. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

# ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

- Χρήση διουρητικών με προσοχή λόγω του υποκείμενου περιοριστικού συνδρόμου (χαμηλές τελοδιαστολικές πιέσεις)
- Οι ασθενείς έχουν ανάγκη από υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης ενώ τα διουρητικά μειώνουν το πρόφορτιο και τη συστολική αρτηριακή πίεση
- Οι β αναστολείς, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και η διγοξίνη καλύτερα να αποφεύγονται
- Μιτοντρίνη για την ορθόσταση σε αυτόνομη νευροπάθεια
- Με βάση την υψηλή συχνότητα αιφνίδιων θανάτων η πιθανότητα εμφύτευσης απινιδιστή πρέπει να αξιολογείται κατά περίπτωση

# ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Μεταμόσχευση άλλων οργάνων (καρδιά, νεφροί)

Αποσυμφόρηση συνδρόμου καρπιαίου σωλήνα

- Να πραγματοποιείται βιοψία

Υαλοειδεκτομή

- Σε περίπτωση προσβολής

- Λόγω της τοπικής παραγωγής TTR ένδειξη ακόμη και μετά από μεταμόσχευση ήπατος

# ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Περιορισμός άλατος

Μικρή μελέτη με 24 ασθενείς με wt-ATTR που κατανάλωναν εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού για ένα έτος ανέδειξε κάποια θετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με καρδιακή συμμετοχή

# MULTIDISCIPLINARY APPROACH-Short and long term monitoring

- ▶ Ρευματολόγος
- ▶ Καρδιολόγος
- ▶ Νευρολόγος
- ▶ Νεφρολόγος
- ▶ Οφθαλμίατρος
- ▶ Γαστρεντερολόγος
- ▶ Χειρουργός
- ▶ Γενετιστής
- ▶ Φυσικοθεραπευτής
- ▶ Διατροφολόγος

# 'TAKE HOME' MESSAGES

Επιβίωση κυμαίνεται ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι μεταλλαγμένης τρανσθυρετίνης

Η πρόγνωση καθορίζεται από τα προσβεβλημένα όργανα και από το είδος της μετάλλαξης (μονή μετάλλαξη σε ένα νουκλεοτίδιο-SNPs)

Οι ασθενείς με μη μεταλλαγμένη νόσο έχουν καλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης, κάποιοι μπορεί να παραμένουν και επί δεκαετίες ασυμπτωματικοί

Γεωγραφική κατανομή (hATTR)-Η διεισδυτικότητα της κάθε μετάλλαξης σχετίζεται με την ενδημικότητα της κάθε περιοχής



# ‘TAKE HOME’ MESSAGES (συνέχεια)

- Η καρδιακή προσβολή δεν προδικάζει εξίσου κακή πρόγνωση με την AL αμυλοείδωση
- Ενώ στην AL είναι μόλις 6 μήνες, στην ATTR ειδικά σε ηλικιωμένους μπορεί να είναι και πολλά έτη, ακόμη και σε αυτούς με μεταλλαγμένη TTR.
- Θεραπεία εκλογής παραμένει η μεταμόσχευση ήπατος για τη μεταλλαγμένη μορφή
- Δεν υπάρχει κανένα εγκεκριμένο σκεύασμα από τον FDA, ενώ ο EMEA έχει εγκρίνει το tafamidis ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με FAP σταδίου



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



*THANK YOU*