

Auto-inflammatie en atherosclerose

Hans Nienhuis, internist-allergoloog/immunoloog

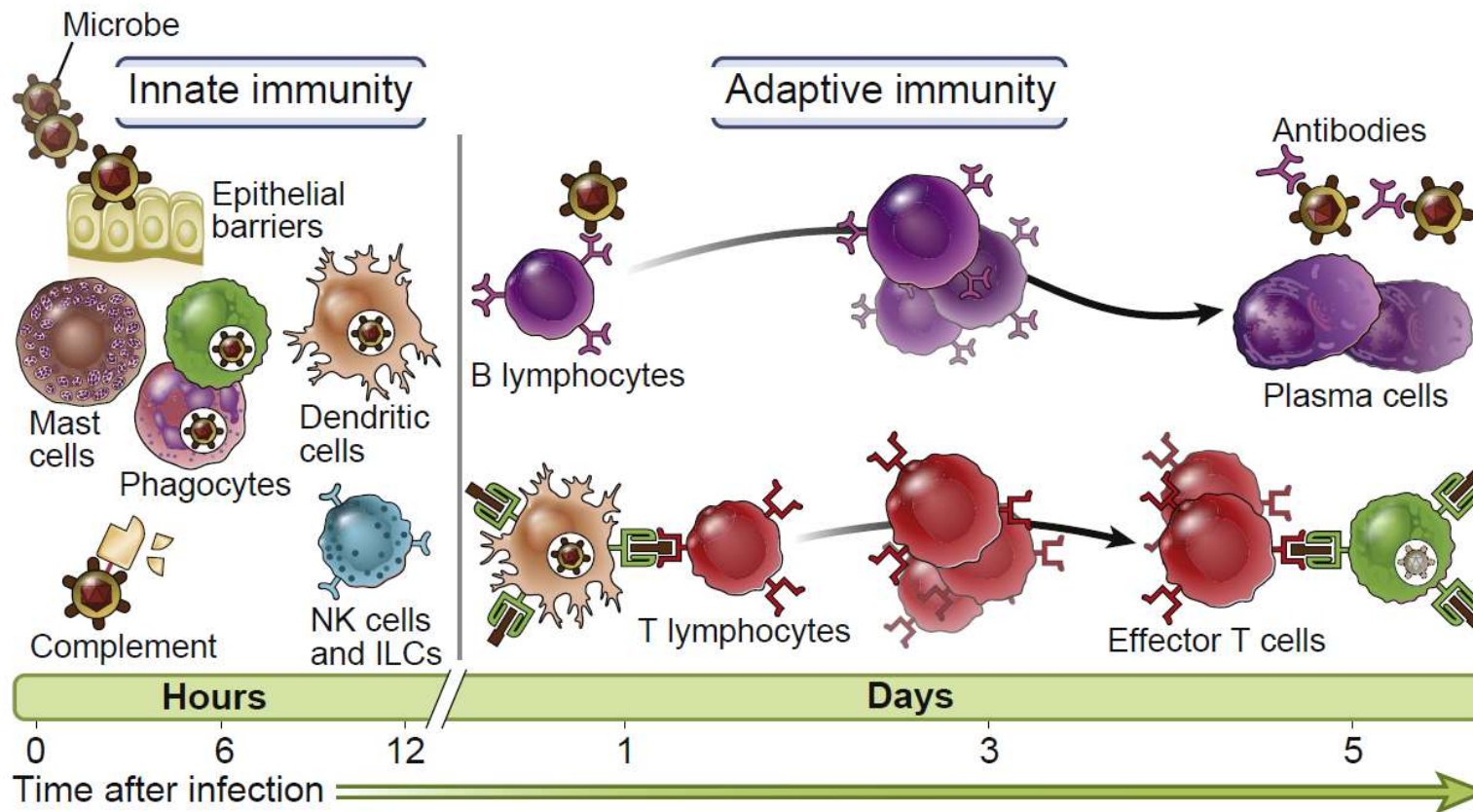
NVIVG-cursus Vasculitis en systeemziekte-gerelateerde
vasculopathie voor de vasculist 13 november 2025



Disclosure slide

(potentiële) belangenverstrengeling	Geen of zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijven:
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding	• Alnylam • Pfizer • Novartis

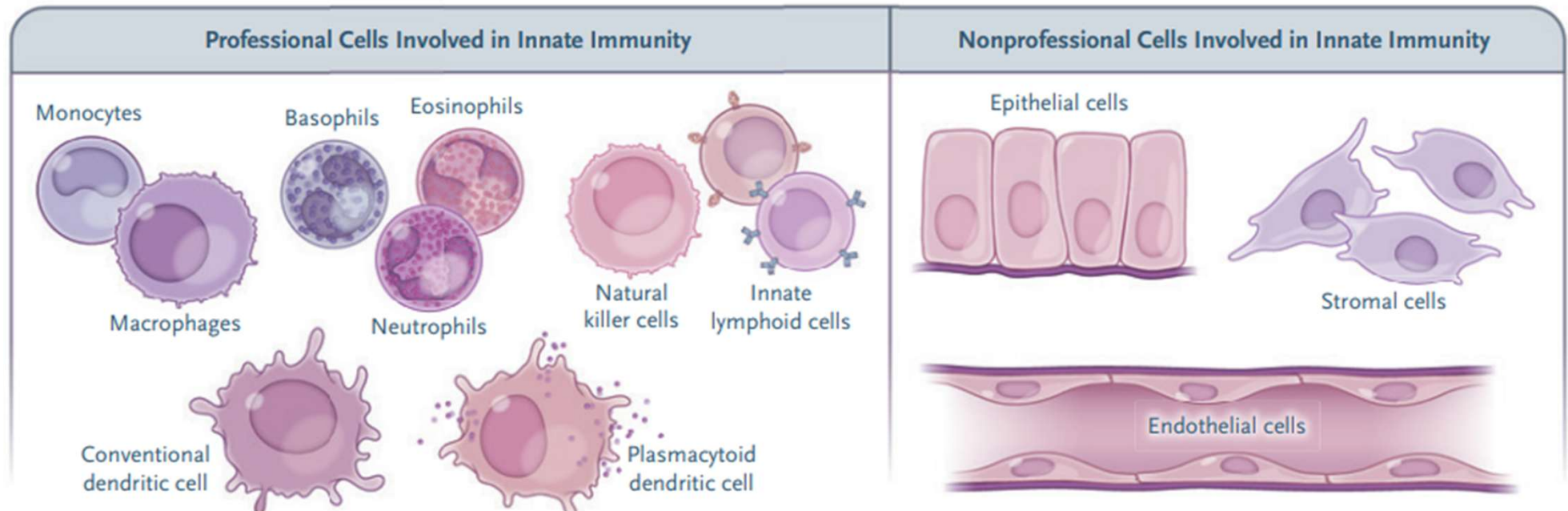
Het immuunsysteem



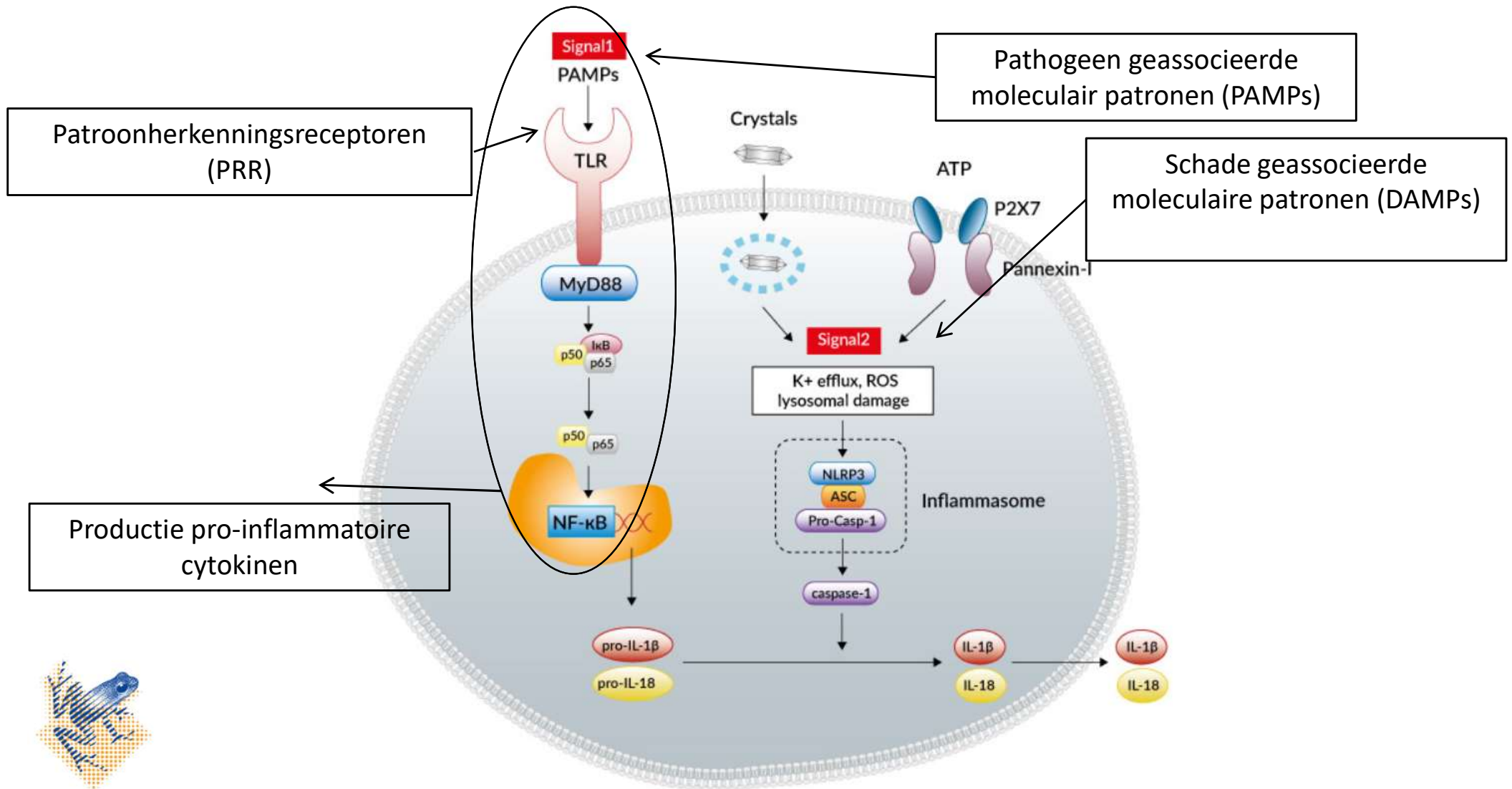
Abbas et al. Basic Immunology 6th edition (2019). Elsevier



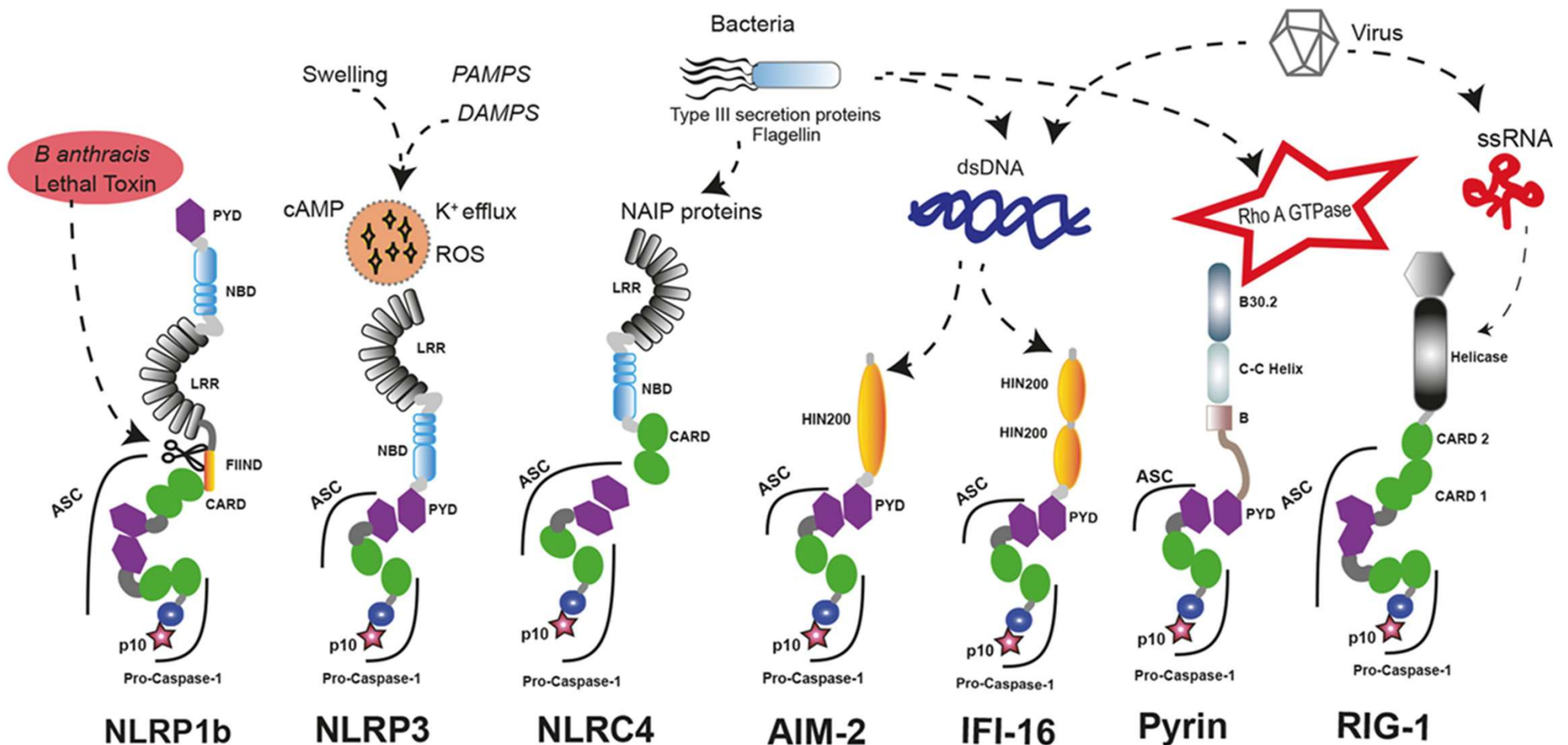
Aangeboren afweer: professionele en niet-professionele cellen



Respons op pathogenen

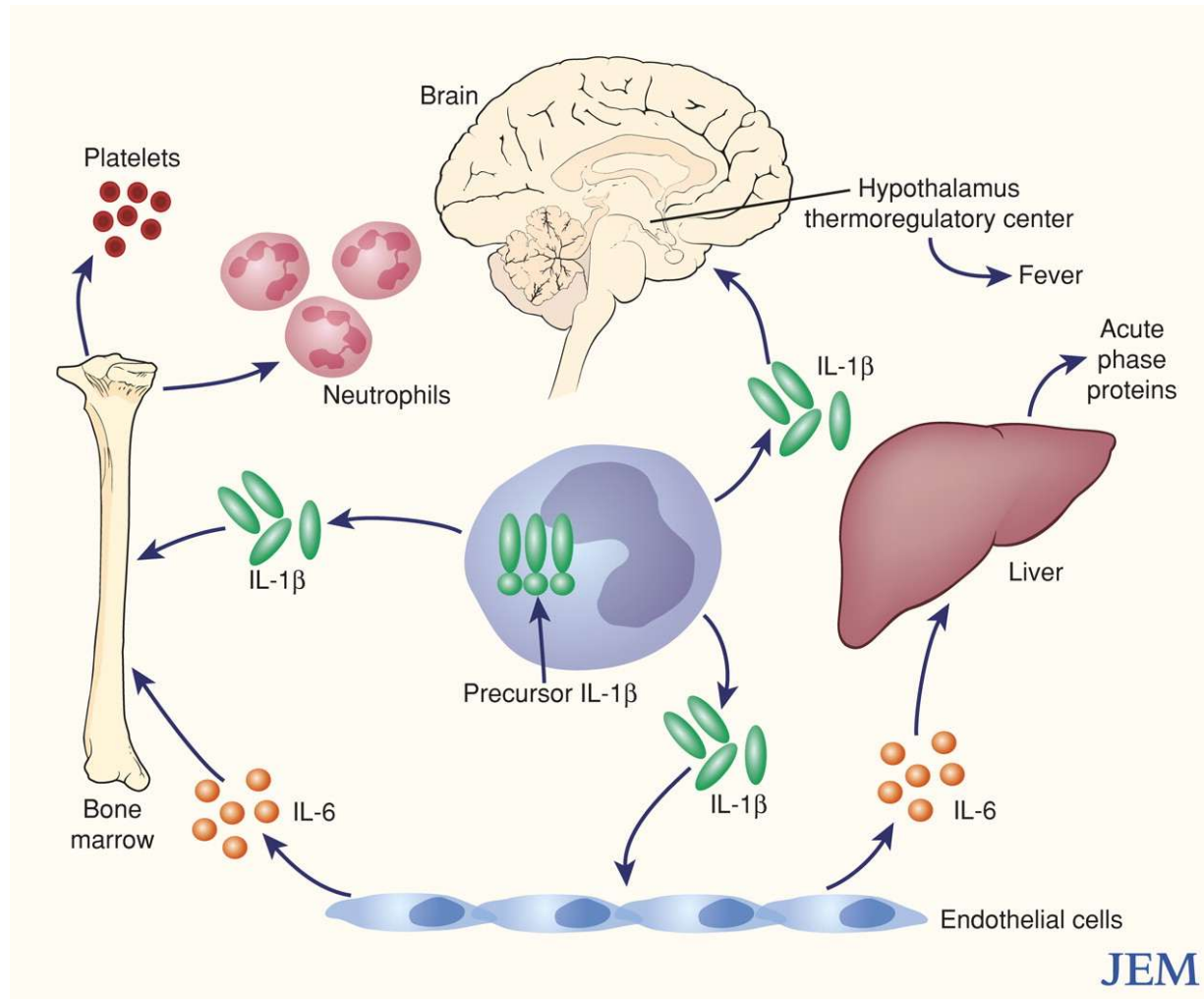


Inflammasomen: sensors en activators



The NLRP3 and Pyrin Inflammasomes: implications in the pathophysiology of autoinflammatory diseases. Front. Immunol. 2017

Systemische effecten IL-1 en IL-6

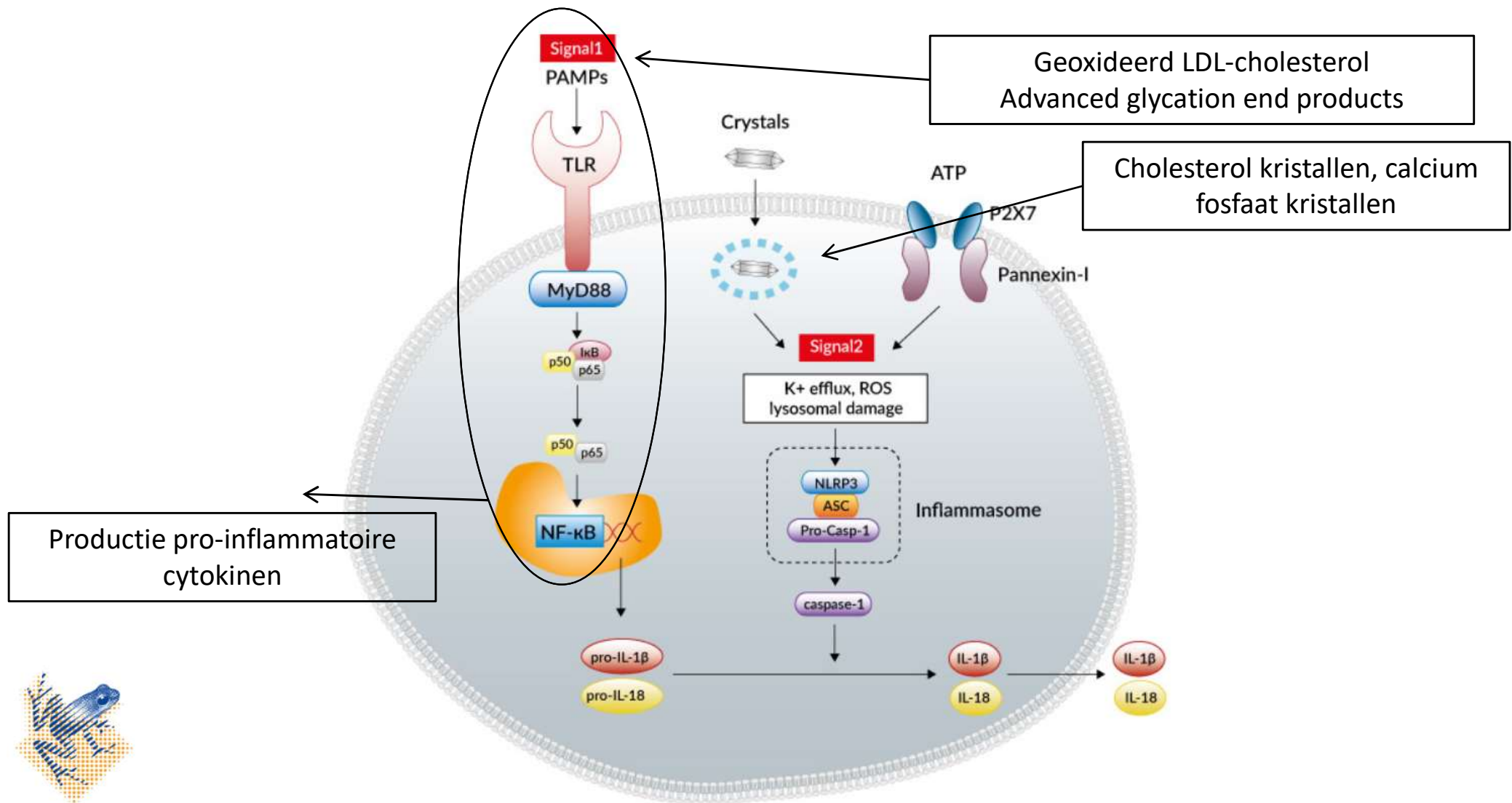


In de praktijk:

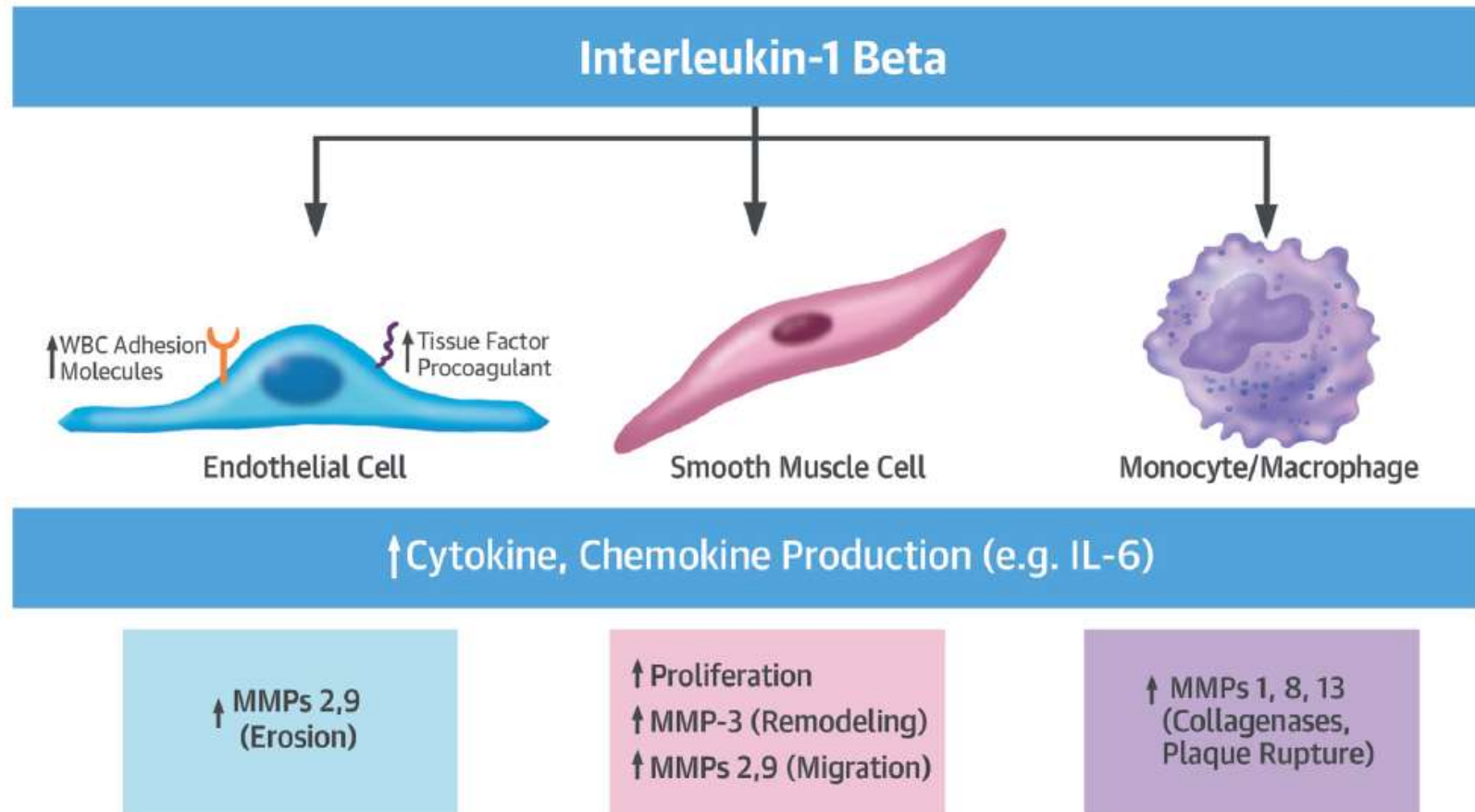
- koorts
- leucocytose
- trombocytose
- granulocytose
- anemie
- CRP, SAA $\uparrow$



Inflammasoom activatie in atherosclerose



IL-1Beta in atherosclerosis



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 21, 2017

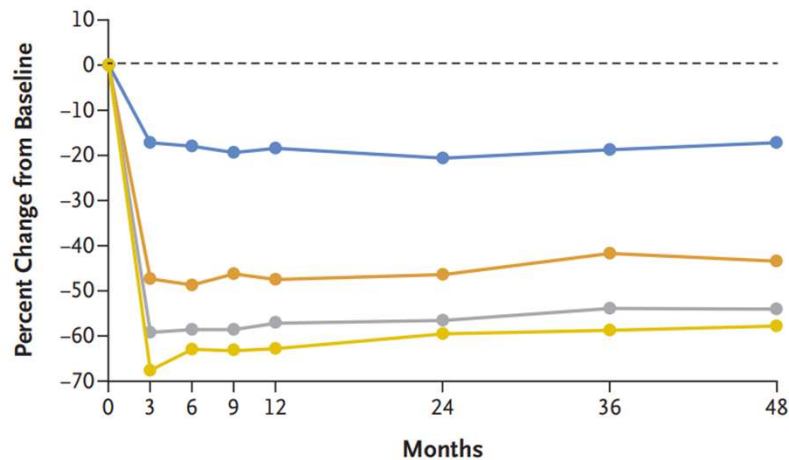
VOL. 377 NO. 12

Antiinflammatory Therapy with Canakinumab
for Atherosclerotic Disease

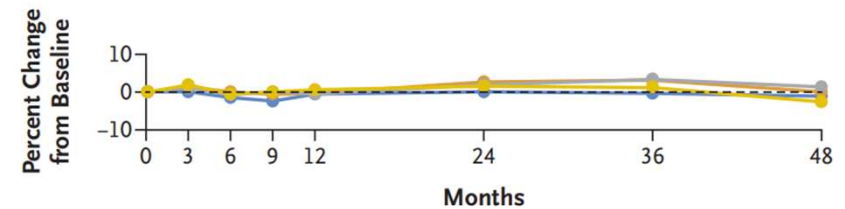
P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren, J.G. MacFadyen, W.H. Chang, C. Ballantyne, F. Fonseca, J. Nicolau, W. Koenig,
S.D. Anker, J.J.P. Kastelein, J.H. Cornel, P. Pais, D. Pella, J. Genest, R. Cifkova, A. Lorenzatti, T. Forster, Z. Kobalava,
L. Vida-Simiti, M. Flather, H. Shimokawa, H. Ogawa, M. Dellborg, P.R.F. Rossi, R.P.T. Troquay, P. Libby,
and R.J. Glynn, for the CANTOS Trial Group*

Effecten van IL-1 blokkade op CRP en lipiden

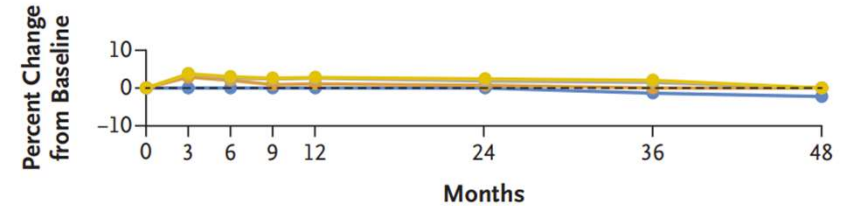
A High-Sensitivity C-Reactive Protein Level



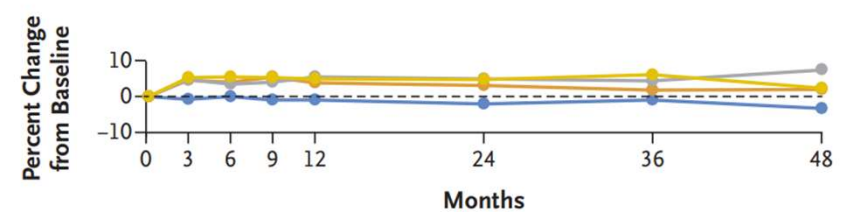
B LDL Cholesterol Level



C HDL Cholesterol Level

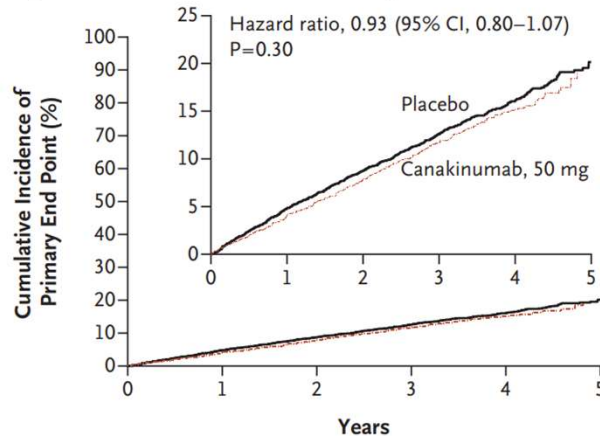


D Triglyceride Level



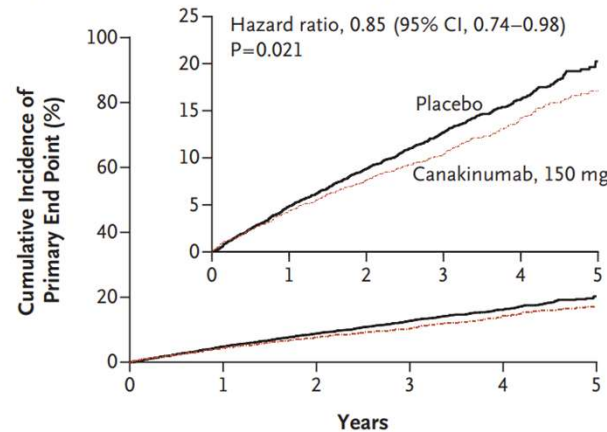
Effecten van IL-1 blokkade op MI, beroerte en cardiovasculaire mortaliteit

A Primary End Point with Canakinumab, 50 mg, vs. Placebo



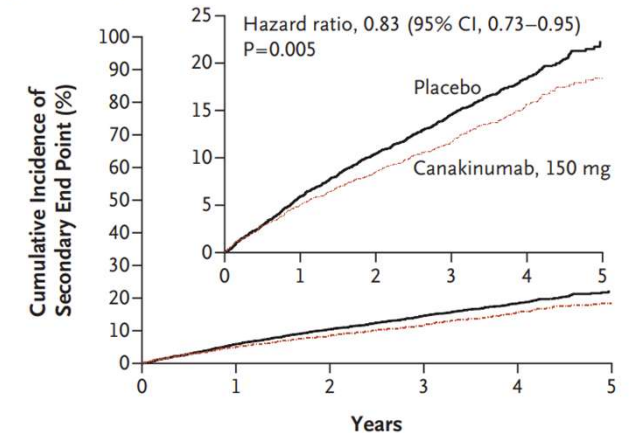
No. at Risk						
Placebo	3344	3141	2973	2632	1266	210
Canakinumab	2170	2057	1950	1713	762	47

B Primary End Point with Canakinumab, 150 mg, vs. Placebo



No. at Risk						
Placebo	3344	3141	2973	2632	1266	210
Canakinumab	2284	2151	2057	1849	907	207

D Key Secondary End Point with Canakinumab, 150 mg, vs. Placebo

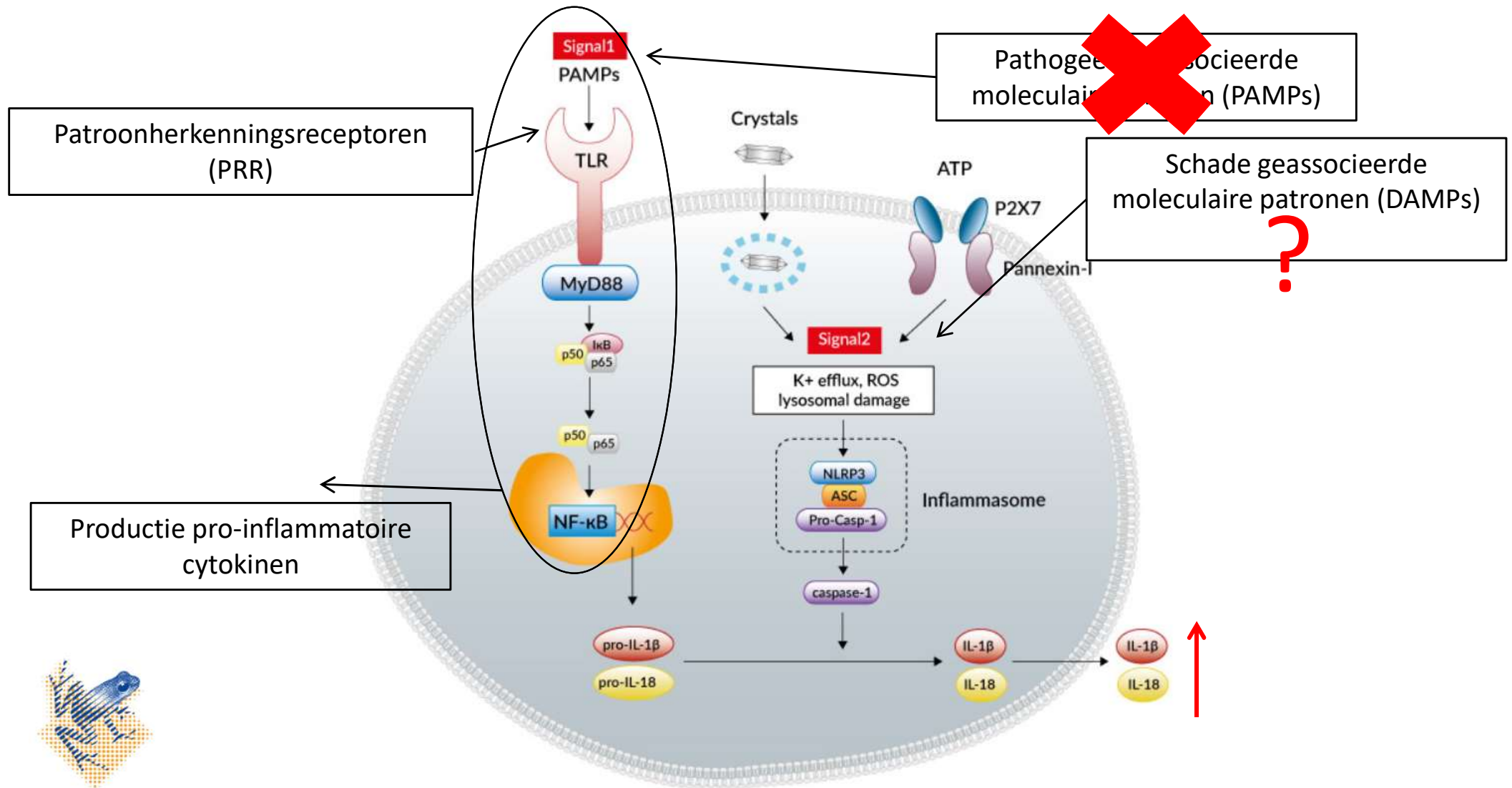


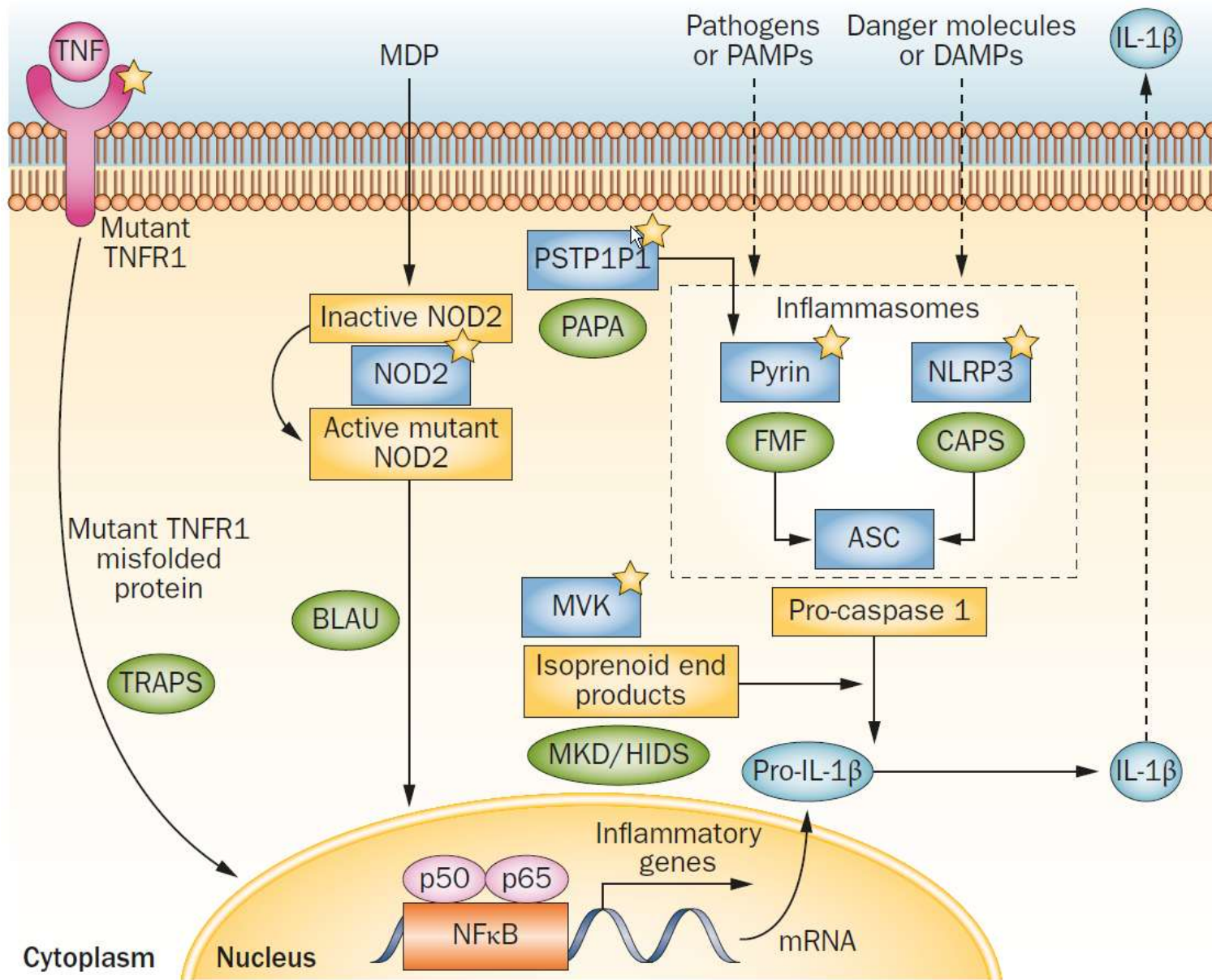
No. at Risk						
Placebo	3344	3107	2921	2578	1238	206
Canakinumab	2284	2135	2039	1824	892	201

Cumulatieve incidentie van MI, beroerte en mortaliteit
Canakinumab ~ 15% lager risico

Incidentie IAP ww speed revascularisatie
Canakinumab ~ 17% lager risico

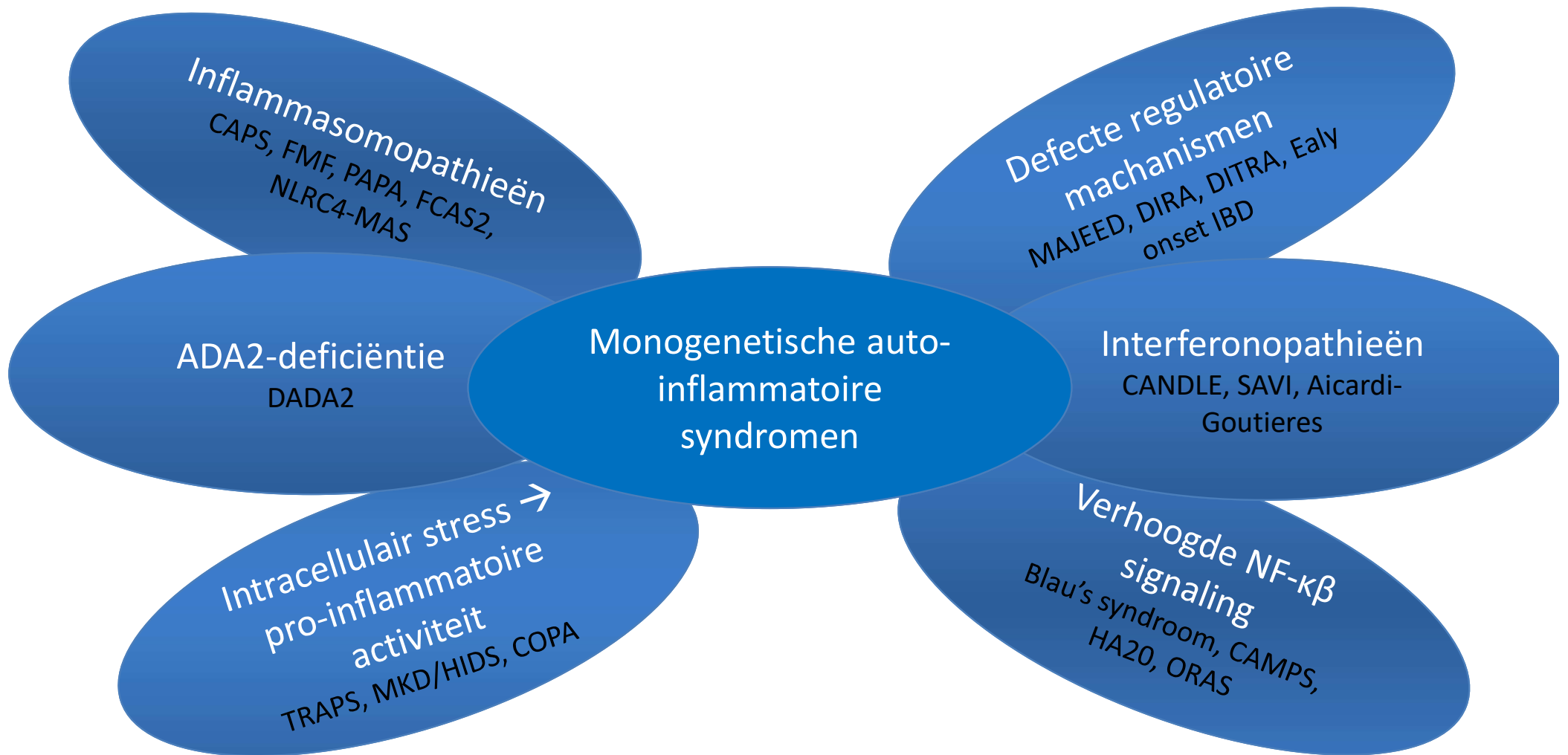
Geen pathogeen, wel activatie



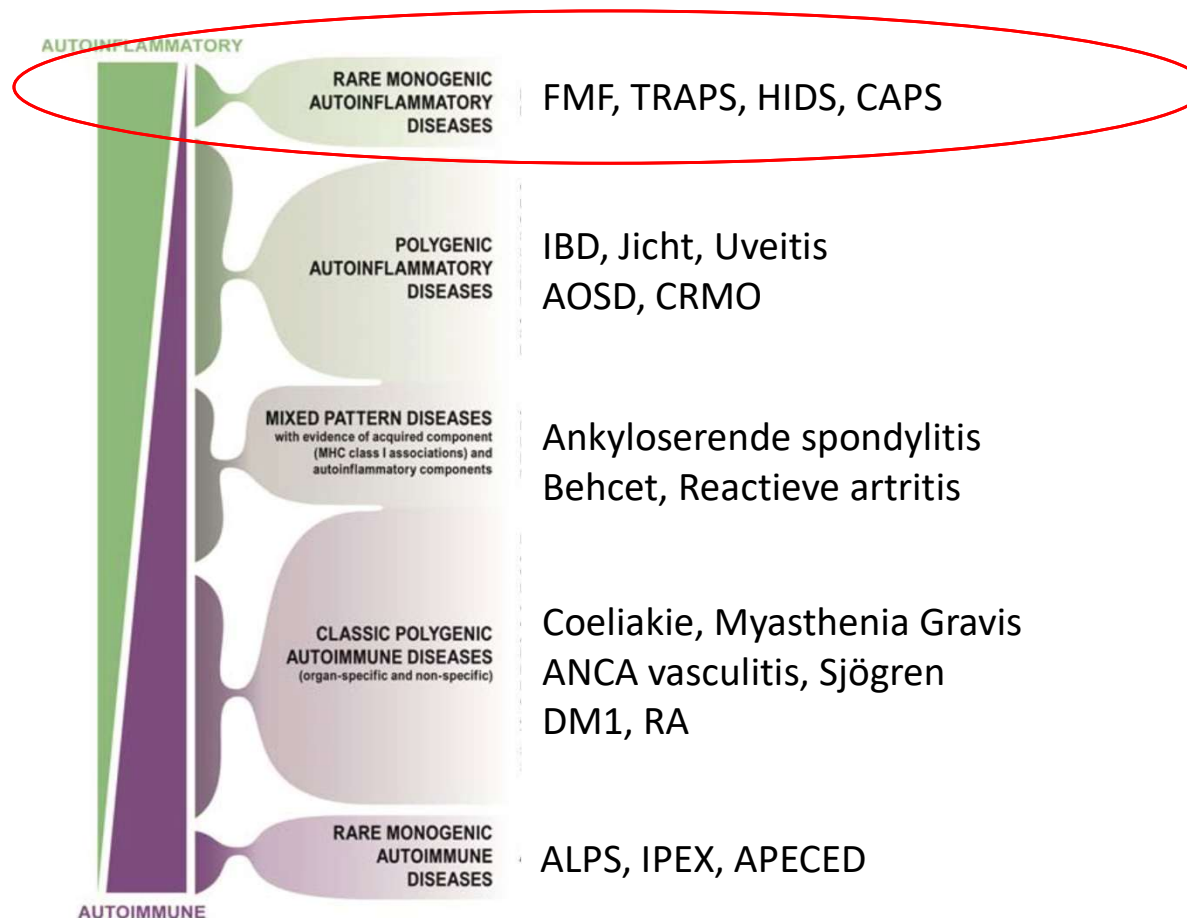


Ozen & Bilginer. Nat Rev Rheumatol. 2014





Auto-inflammatie – auto-immuniteit



Dennis McGonagle, Plos 2006.



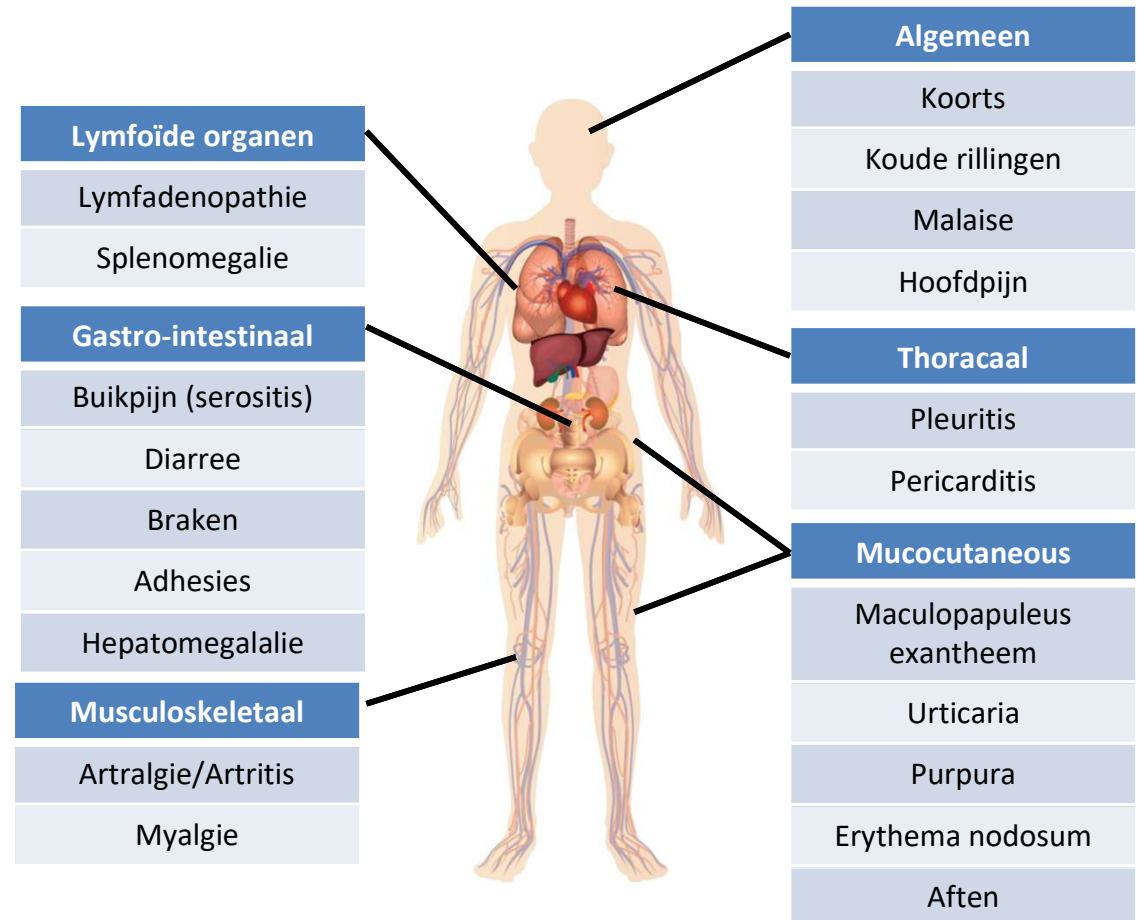
Auto-inflammatoire syndromen

- Aandoening van het aangeboren afweersysteem
- Geen auto-reactieve T-cellen of hoge titer auto-antistoffen
- Geen veroorzakend pathogeen
- Significante gastheer predispositie



Terugkerende koortssyndromen

- Genetisch mutatie → disregulatie van het aangeboren afweersysteem
- Autosomale overerving
- Acutefase-respons
- Geen uitlokkend pathogeen (soms wel een trigger)
- Terugkerende klachten



(Klassiek erfelijk) auto-inflammatoir syndroom?

Objectiveren:

Tijdens een klachten:

- Mate van ziek zijn
- Zichtbare verschijnselen?
- Controleer CRP

Exclusie:

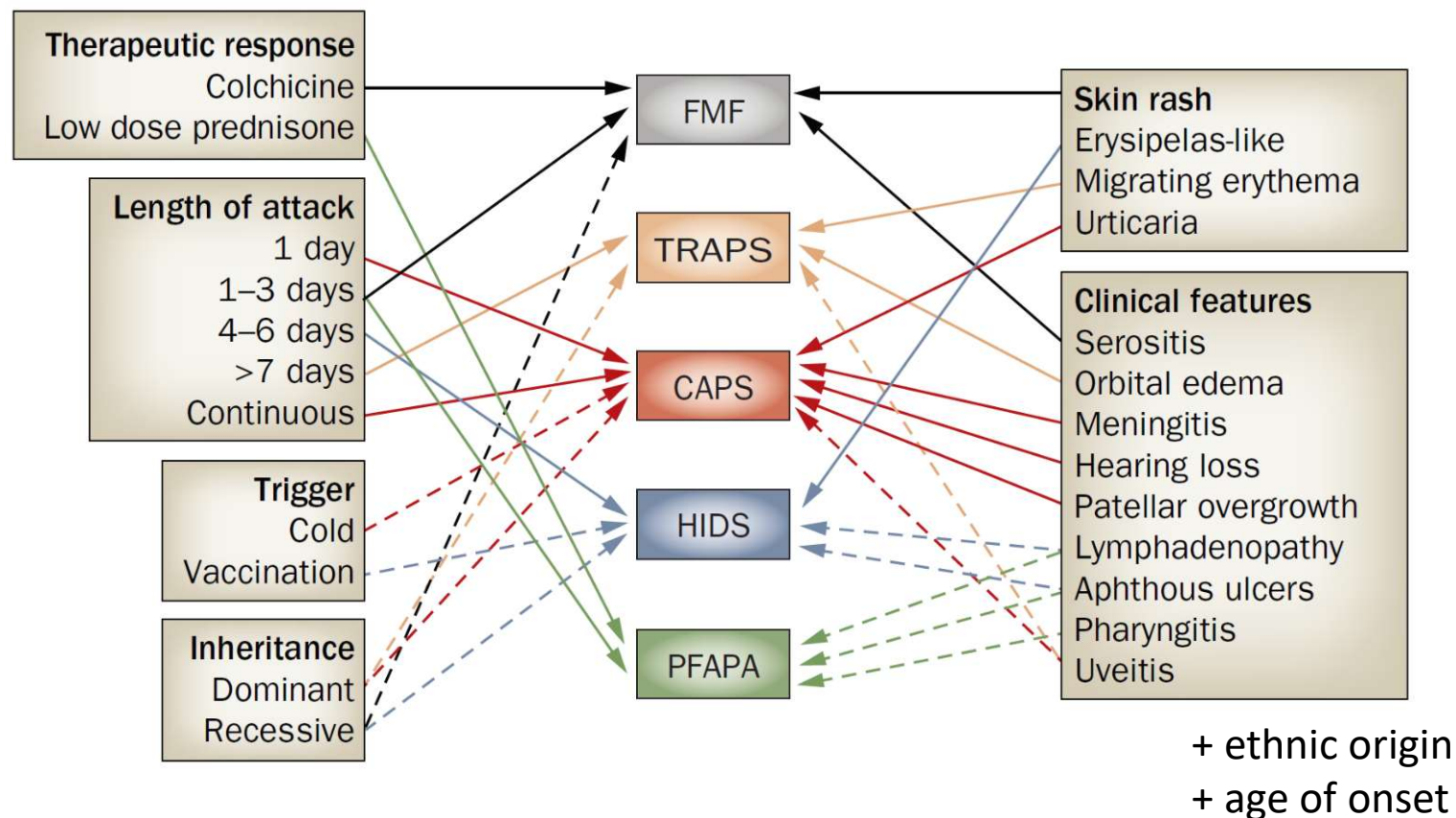
Infectie, Maligniteit, Auto-immuunziekte

Gedetailleerde anamnese

- Leeftijd ontstaan klachten
- Duur episoden
- Tijdsinterval
- Bijkomende verschijnselen
- Trigger/verlichtende factoren
- Ontwikkeling in de tijd
- Effect voorgaande behandelingen
- Familie geschiedenis, etniciteit



Differentiaal diagnose



Hoffman & Simon, Nature Rev Rheum 2009

New Eurofever/PRINTO classification criteria

TRAPS

Presence of confirmatory *TNFRSF1A* genotype* and at least one among the following:

- ▶ Duration of episodes ≥ 7 days.
- ▶ Myalgia.
- ▶ Migratory rash.
- ▶ Periorbital oedema.
- ▶ Relatives affected.

OR

Presence of a not confirmatory *TNFRSF1A* genotype† and *at least two* among the following:

- ▶ Duration of episodes ≥ 7 days.
- ▶ Myalgia.
- ▶ Migratory rash.
- ▶ Periorbital oedema.
- ▶ Relatives affected.

Sensitivity: 0.95

Specificity: 0.99

Accuracy: 0.99

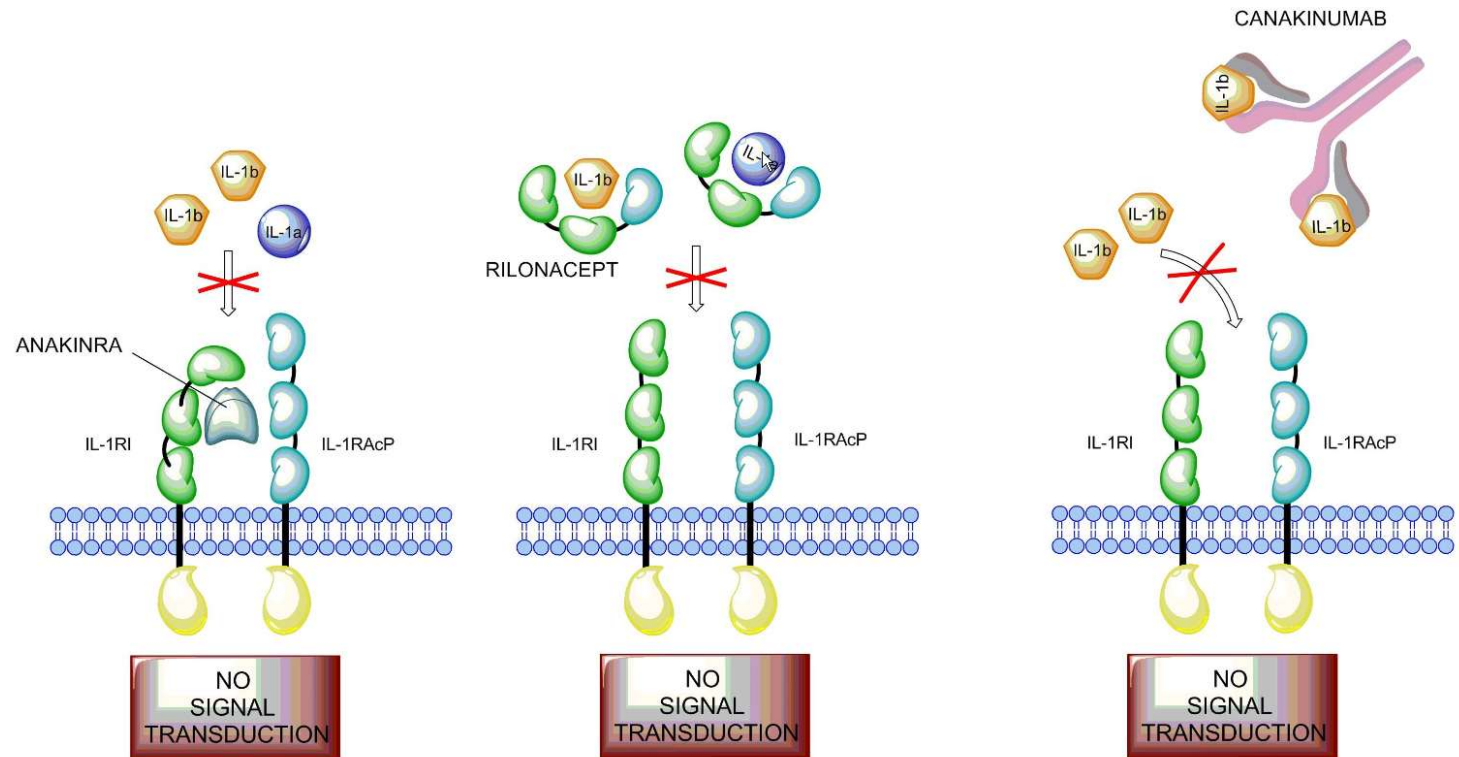


Aanvullend onderzoek

- Klinische criteria
- Genetica: specifiek gen of auto-inflammatoir panel
- Specifieke andere testen, bijv:
 - IgD
 - Mevalonzuur in urine
 - Respons op colchicine
 - M-proteïne
 - ADA2 activiteit

Behandeling

- NSAIDs
- Colchicine
- IL-1 inhibitie
- Andere biologicals
- On-demand vs chronisch



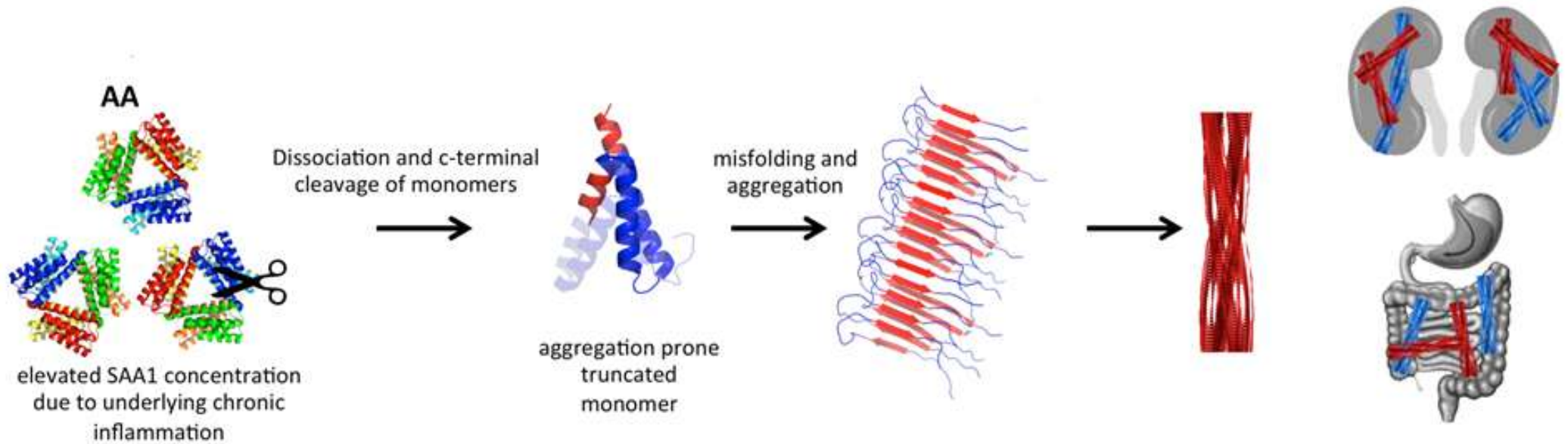
Follow-up

Controle op o.a.:

- Therapie werking en bijwerking
- Visusverlies (CAPS), sensorineuraal gehoorverlies (CAPS)
- Ontstaan van macrofaag activatiesyndroom (MKD, AOSD)
- Progressie naar Lymfoplasmacytair lymfoom (Schnitzler)
- Ontstaan van AA-amyloïdose



Gevreesde complicatie: AA-amyloïdose



Verschijnselen: proteïnurie, achteruitgang van de nierfunctie, organomegalie, diarree en/of obstipatie, orthostase

Brunger et al. Amyloid 2020.



Conclusie

- Het aangeboren afweersysteem / IL-1beta gedreven inflammatie speelt een belangrijke in de pathogenese van atherosclerose
- Auto-inflammatoire aandoeningen:
 - Monogenetische erfelijke auto-inflammatoire syndromen
 - Polygenetische (?) syndromen
 - Overlap met immuundeficiënties en auto-immuniteit
- Uitbreidend veld met toenemende kennis pathogenese
- IL-1 β belangrijk(st)e mediator
- Tijdige diagnose en adequate behandeling om:
 - Kwaliteit van leven te verbeteren
 - Blijvende schade en Amyloïdose te voorkomen



Take home messages

- Het aangeboren afweersysteem speelt een belangrijke rol in atherothrombose
- Denk aan auto-inflammatoir syndroom bij onbegrepen episodes van inflammatie (koorts, artritis, huidafwijkingen, serositis)
- Anti-IL-1 gerichte behandeling is effectief gebleken bij een toenemend aantal auto-inflammatoire ziekten en CVD

