



AMYLOIDOSE AUS SICHT DER NEUROLOGIE

Sarah Iglseder

Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck

29.11.2019

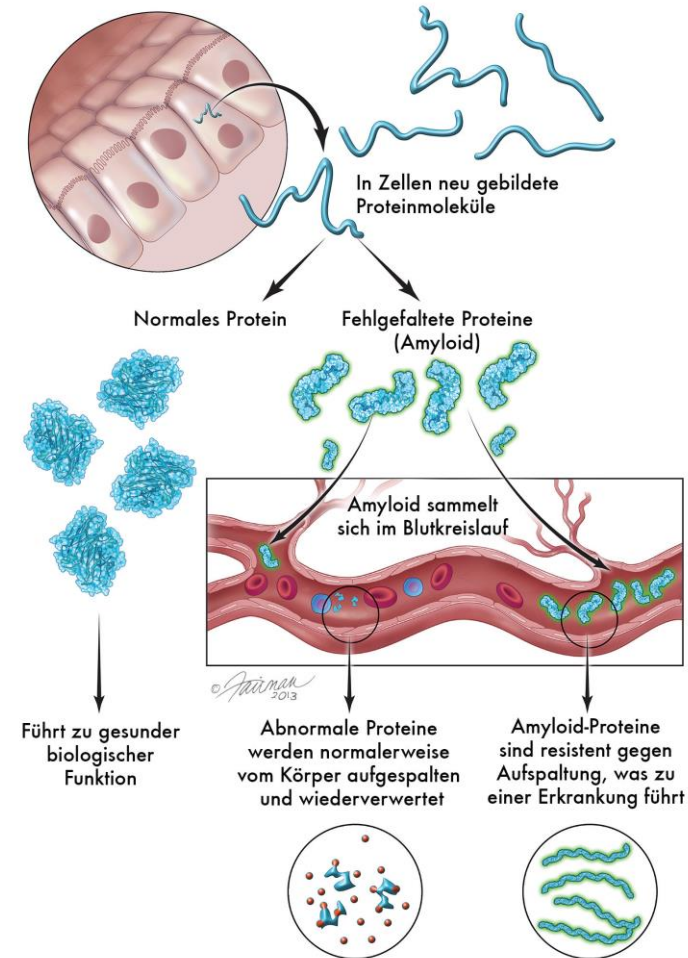


Leben mit Amyloidose - Amyloidosis Austria

Verein zur Selbsthilfe von Patienten

Was ist Amyloidose?

- **Überbegriff seltener Erkrankungen**
 - 1 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in Europa
- **Amyloid entsteht durch Fehlfaltung von abnormalem Eiweiß (Proteine)**
 - genetische Ursachen
 - Knochenmarkserkrankung
 - Langzeitdialyse
 - chronische Entzündungen, Infektionen
 - Alter
 - 36 verschiedene Proteine
- **Amyloid Ablagerungen beeinträchtigen verschiedene Organsysteme**

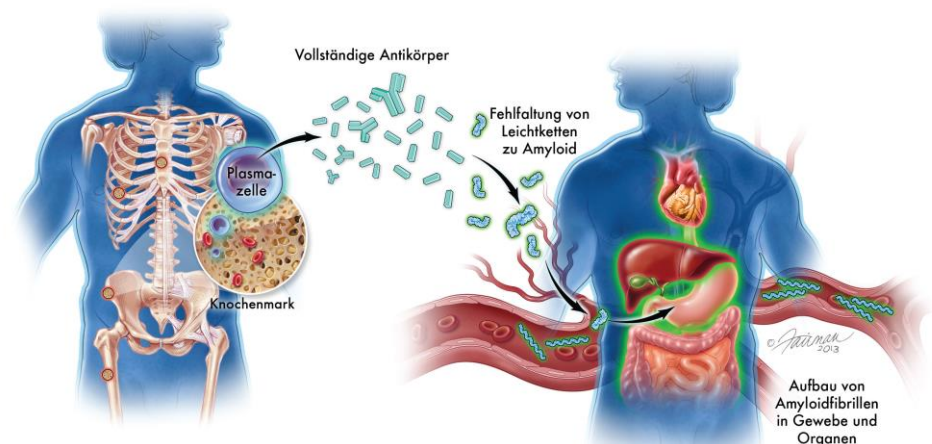


Arten der Amyloidose

TYP	AMYLOID-QUELLE (Vorläuferprotein)	SYNDROM
AL, AH, ALH	Plasmazellen im Knochenmark (Immunglobulin, leichte und/oder schwere Ketten)	Primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie multiples Myelom, betrifft Niere, Herz, Leber, Magen, Darm und Nerven.
AA	Zirkulierendes entzündliches Protein (Serum Amyloid A)	Sekundäreffekt chronischer Entzündungs- und Infektionskrankheiten der Niere und der Leber.
ALECT2	Weißer Blutkörperchen (Leukozyten chemotaktischer Faktor 2)	Klinische Ähnlichkeit mit AL, betrifft Niere und Leber.
Aβ ₂ M	Zirkulierendes Serum-Protein (β ₂ -Mikroglobulin)	Dialyse-bezogen, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	In der Leber produziertes mutiertes und Wildtyp-Protein (Transthyretin)	Vererbbar mit über 100 Mutationen, betrifft das Nervensystem, das Herz und die Nieren. Die Val122Ile-Mutation kommt häufig bei Afro-Amerikanern vor und führt zu Herzerkrankungen. Eine nichterbliche, altersbedingte Wildtyp-Form verursacht Herzerkrankungen bei älteren Menschen.
AFib	In der Leber produziertes mutiertes Protein (Fibrinogen A α-Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoA1	Zirkulierendes Serum-Protein (Apolipoprotein A1)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	Zirkulierendes Serum-Protein (Lysozyme)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	Zirkulierendes Serum-Protein (Gelsolin)	Erblich, betrifft die Haut, die Nerven und die Nieren.
Lokalisiert	Plasmazellen in lokalem Gewebe (Immunglobulin-Leichtketten)	Treten meist in der Blase, der Haut und den Atemwegen auf.

■ AL-Amyloidose

- häufigste Form
- Beginn im Knochenmark
- Plasmazellen → Antikörper → Fehlfaltung „freier Leichtketten“ → Ablagerung von Amyloidfibrillen
- Niere, Herz, Nervensystem, Darm, Milz
- vergrößerte Zunge, Hautveränderungen



Arten der Amyloidose

TYP	AMYLOID-QUELLE (Vorläuferprotein)	SYNDROM
AL, AH, ALH	Plasmazellen im Knochenmark (Immunglobulin, leichte und/oder schwere Ketten)	Primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie multiples Myelom, betrifft Niere, Herz, Leber, Magen, Darm und Nerven.
AA	Zirkulierendes entzündliches Protein (Serum Amyloid A)	Sekundäreffekt chronischer Entzündungs- und Infektionskrankheiten der Niere und der Leber.
ALECT2	Weißer Blutkörperchen (Leukozyten chemotaktischer Faktor 2)	Klinische Ähnlichkeit mit AL, betrifft Niere und Leber.
A β_2 M	Zirkulierendes Serum-Protein (β_2 -Mikroglobulin)	Dialyse-bezogen, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	In der Leber produziertes mutiertes und Wildtyp-Protein (Transthyretin)	Vererbbar mit über 100 Mutationen, betrifft das Nervensystem, das Herz und die Nieren. Die Val122Ile-Mutation kommt häufig bei Afro-Amerikanern vor und führt zu Herzerkrankungen. Eine nichterbliche, altersbedingte Wildtyp-Form verursacht Herzerkrankungen bei älteren Menschen.
AFib	In der Leber produziertes mutiertes Protein (Fibrinogen A α -Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoA1	Zirkulierendes Serum-Protein (Apolipoprotein A1)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	Zirkulierendes Serum-Protein (Lysozyme)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	Zirkulierendes Serum-Protein (Gelsolin)	Erblich, betrifft die Haut, die Nerven und die Nieren.
Lokalisiert	Plasmazellen in lokalem Gewebe (Immunglobulin-Leichtketten)	Treten meist in der Blase, der Haut und den Atemwegen auf.

■ AA-Amyloidose

- \uparrow Konzentration Serum-Amyloid-A-Protein bei chronischen Infektionen und Entzündungen zB rheumatische Erkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Tuberkulose, Lupus,...
- Fehlfaltung \rightarrow Amyloid
- Niere, Leber, Milz, Darm

Arten der Amyloidose

TYP	AMYLOID-QUELLE (Vorläuferprotein)	SYNDROM
AL, AH, ALH	Plasmazellen im Knochenmark (Immunglobulin, leichte und/oder schwere Ketten)	Primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie multiples Myelom, betrifft Niere, Herz, Leber, Magen, Darm und Nerven.
AA	Zirkulierendes entzündliches Protein (Serum Amyloid A)	Sekundäreffekt chronischer Entzündungs- und Infektionskrankheiten der Niere und der Leber.
ALECT2	Weißer Blutkörperchen (Leukozyten chemotaktischer Faktor 2)	Klinische Ähnlichkeit mit AL, betrifft Niere und Leber.
A β 2M	Zirkulierendes Serum-Protein (β 2-Mikroglobulin)	Dialyse-bezogen, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	In der Leber produziertes mutiertes und Wildtyp-Protein (Transthyretin)	Vererbbar mit über 100 Mutationen, betrifft das Nervensystem, das Herz und die Nieren. Die Val122Ile-Mutation kommt häufig bei Afro-Amerikanern vor und führt zu Herzerkrankungen. Eine nichterbliche, altersbedingte Wildtyp-Form verursacht Herzerkrankungen bei älteren Menschen.
AFib	In der Leber produziertes mutiertes Protein (Fibrinogen A α -Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoA1	Zirkulierendes Serum-Protein (Apolipoprotein A1)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	Zirkulierendes Serum-Protein (Lysozyme)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	Zirkulierendes Serum-Protein (Gelsolin)	Erblich, betrifft die Haut, die Nerven und die Nieren.
Lokalisiert	Plasmazellen in lokalem Gewebe (Immunglobulin-Leichtketten)	Treten meist in der Blase, der Haut und den Atemwegen auf.

■ ATTR-Amyloidose

- erbliche Form, altersbedingt
- Transthyretin ist ein Transportprotein für Schilddrüsenhormon und Vitamin A
- mutiertes oder normales (Wildtyp) Transthyretin-Protein → Amyloid
- Nervensystem, Herz, Augen, Niere

Arten der Amyloidose

TYP	AMYLOID-QUELLE (Vorläuferprotein)	SYNDROM
AL, AH, ALH	Plasmazellen im Knochenmark (Immunglobulin, leichte und/oder schwere Ketten)	Primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie multiples Myelom, betrifft Niere, Herz, Leber, Magen, Darm und Nerven.
AA	Zirkulierendes entzündliches Protein (Serum Amyloid A)	Sekundäreffekt chronischer Entzündungs- und Infektionskrankheiten der Niere und der Leber.
ALECT2	Weißer Blutkörperchen (Leukozyten chemotaktischer Faktor 2)	Klinische Ähnlichkeit mit AL, betrifft Niere und Leber.
A β 2M	Zirkulierendes Serum-Protein (β 2-Mikroglobulin)	Dialyse-bezogen, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	In der Leber produziertes mutiertes und Wildtyp-Protein (Transthyretin)	Vererbbar mit über 100 Mutationen, betrifft das Nervensystem, das Herz und die Nieren. Die Val122Ile-Mutation kommt häufig bei Afro-Amerikanern vor und führt zu Herzerkrankungen. Eine nichterbliche, altersbedingte Wildtyp-Form verursacht Herzerkrankungen bei älteren Menschen.
AFib	In der Leber produziertes mutiertes Protein (Fibrinogen A α -Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoA1	Zirkulierendes Serum-Protein (Apolipoprotein A1)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	Zirkulierendes Serum-Protein (Lysozyme)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	Zirkulierendes Serum-Protein (Gelsolin)	Erblich, betrifft die Haut, die Nerven und die Nieren.
Lokalisiert	Plasmazellen in lokalem Gewebe (Immunglobulin-Leichtketten)	Treten meist in der Blase, der Haut und den Atemwegen auf.

Symptome bei Amyloidose

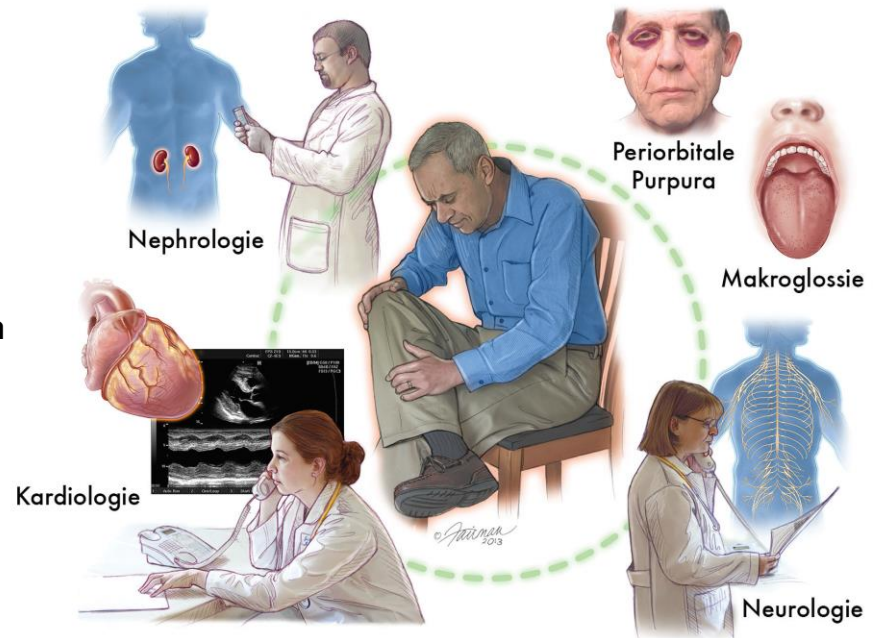
■ nicht leicht zu erkennen

■ unspezifische Symptome

- Gewichtsverlust
- Müdigkeit
- Kurzatmigkeit
- Schmerzen, Kribbel- und Taubheitsgefühl, Kraftminderung in den Beinen, Armen, Händen
- Gangunsicherheit
- Verstopfung, Durchfall, Völlegefühl
- Gewichtsverlust

■ einzelnes Organ – systemisch

- Nieren 70%
- Herz 50%
- Nervensystem 30%
- Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz, Lunge



Symptome bei Amyloidose

■ Niere

- Übermäßige Konzentration von Eiweiß im Urin (Proteinurie)

■ Herz

- steifes verdicktes Herz (restriktive Kardiomyopathie)
- therapierefraktärer unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie)
bei normalem oder ↓ Blutdruck
- unerklärliches Herzversagen

■ Nervensystem

- Taubheitsgefühl, Kribbeln, Schmerzen in Zehen, Finger, Füße, Hände, Beine, Arme (Polyneuropathie, Karpaltunnelsyndrom)
- Schübe von Verstopfung und Durchfall, Benommenheit/Schwindel beim Aufstehen (autonome Neuropathie)

■ Leber

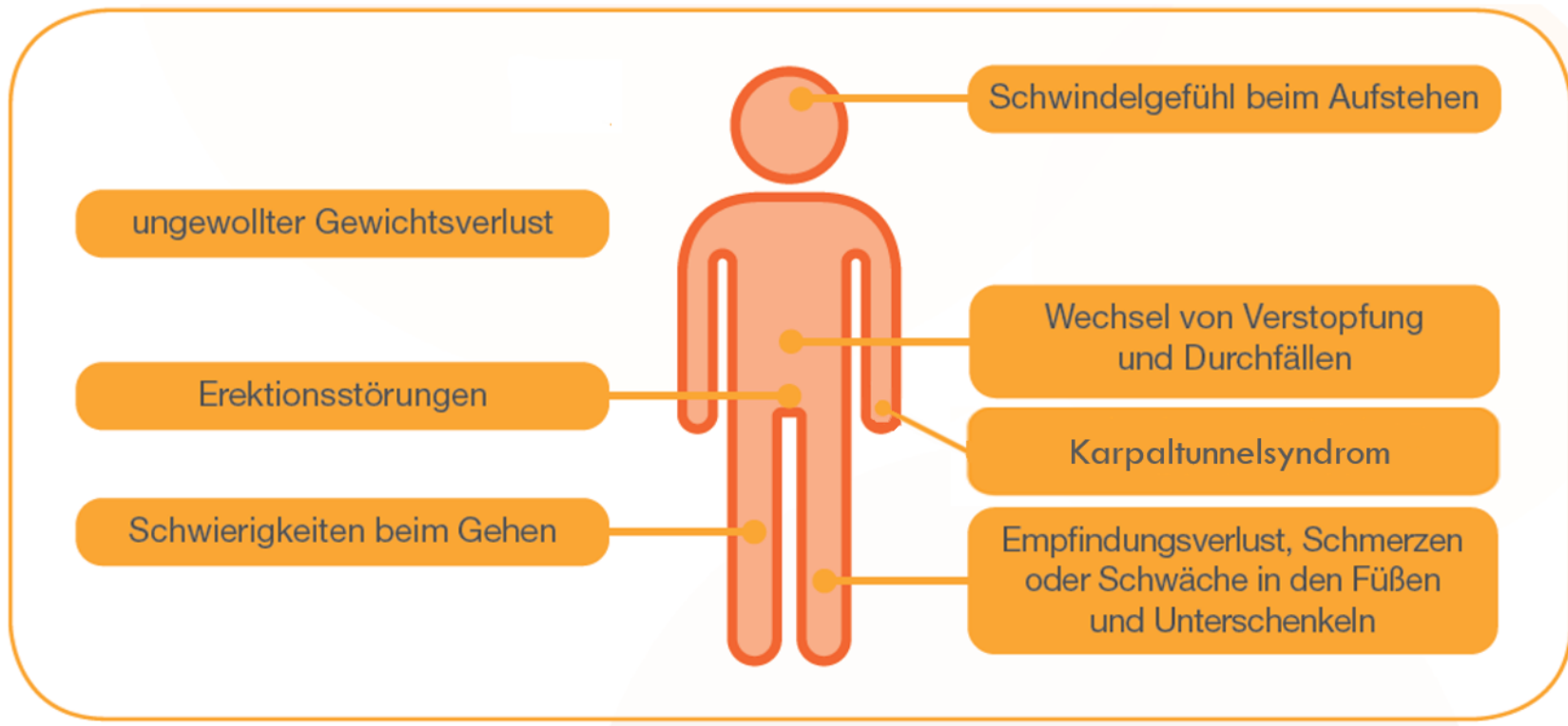
- vergrößerte Leber (Hepatomegalie) bei nicht vorhandenem Alkoholkonsum, keine sonstige Erklärung, meist normale Leber-Bluttests

Transthyretin assoziierte familiäre Amyloid Neuropathie (TTR-FAP)

- sehr seltene Erberkrankung
 - gehäuft in Portugal, Schweden, Japan
 - in Europa ca. 1,1/100.000 Einwohnern/Jahr
 - > 140 verschiedene Mutationen im TTR Gen
- Männer sind häufiger betroffen als Frauen
- 20. – 70. Lebensjahr
- Transthyretin (TTR) ist ein Transportprotein für Schilddrüsenhormon und Vitamin A
 - ➔ mutiertes TTR führt zur Fehlfaltung und Bildung von Amyloid
 - ➔ Ablagerung im peripheren und autonomen Nervensystem
- Wildtyp-Typ Form – ohne Mutation
 - >65 Jahre
 - bevorzugt Beteiligung des Herzens



■ neurologische Beteiligung



■ Beteiligung anderer Organsysteme

- Herz, Augen, Niere, Gastrointestinaltrakt

■ Formen

- TTR-FAP mit frühem Beginn - 30. – 40. Lebensjahr
- TTR-FAP mit spätem Beginn - > 50 Lebensjahr

■ Rasch fortschreitende beidseitige Polyneuropathie + mindestens 1 von

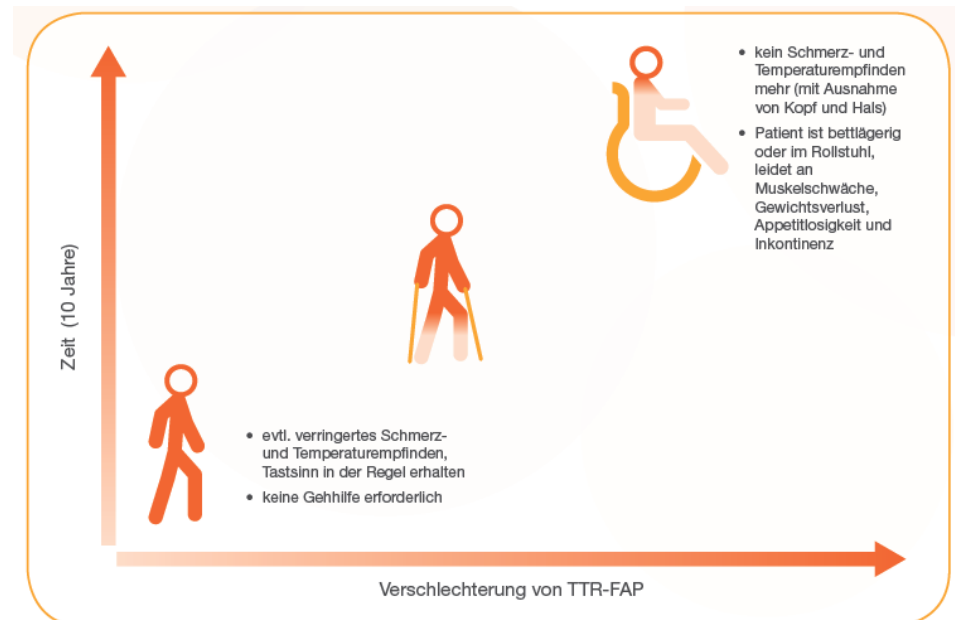
- positive Familienanamnese
- frühe autonome Störungen
- gastrointestinale Beschwerden
- unerklärter Gewichtsverlust
- Kardiomyopathie oder Rhythmusstörungen
- beidseitiges Karpaltunnelsyndrom – va bei Männern
- Niereninsuffizienz
- Glaskörpertrübung



TTR-FAP – Stadieneinteilung

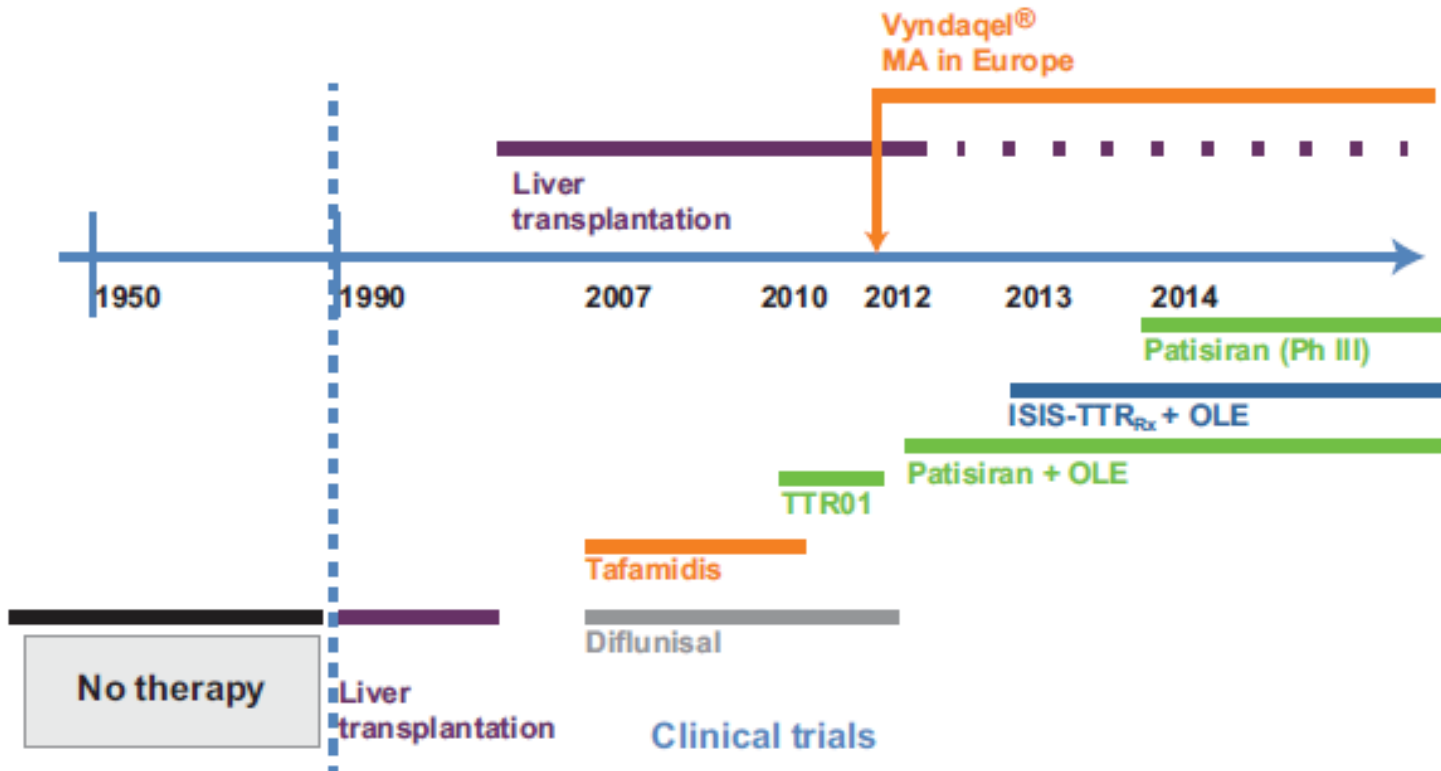
Stadieneinteilung

Stadium I	selbstständig, ohne Hilfen gehfähig
Stadium II	mit einer oder zwei Gehhilfen gehfähig
Stadium III	rollstuhlpflichtig oder bettlägerig



- Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) oder Elektromyografie (EMG) zur Bestätigung der Polyneuropathie
- Biopsie von Nerven, Bauchfett, Speicheldrüsen
 - Nachweis von Amyloid durch spezielle Färbungen (Kongo Rot)
 - Weitere Untersuchungen (Immunhistochemie, Massenspektroskopie) charakterisieren Art des Amyloid
 - Elektronenmikroskop
- Genetische Testung ist erforderlich!
- Management nach Diagnose
 - kardiologische Untersuchungen
 - augenärztliche Untersuchungen
 - nephrologische Untersuchung

TTR-FAP – Therapie



■ symptomatische Therapie

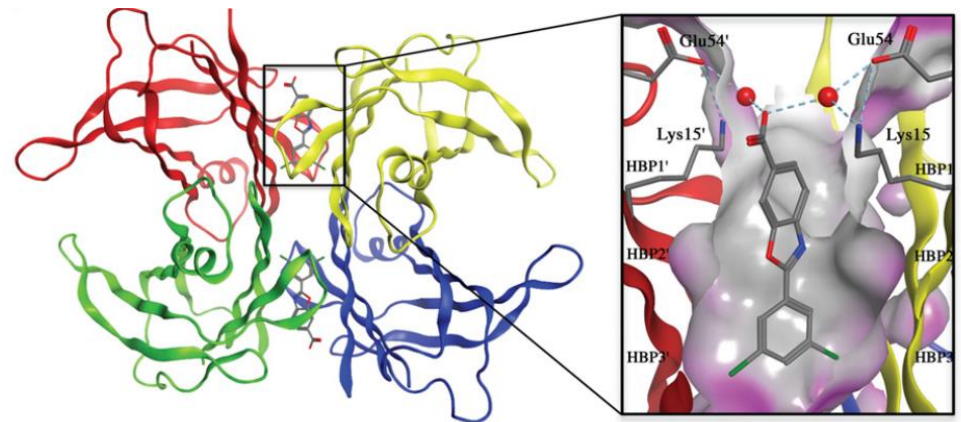
- neuropathische Schmerzen: Pregabalin, Gabapentin, Amitriptylin, Duloxetin
- Diarrhoe: Loperamid
- Obstipation: Domperidon
- Orthostatische Dysregulation: ausreichend Flüssigkeit und Ernährung, antihypertensive Therapie evaluieren, rasche Positionswechsel meiden, ...

■ krankheitsmodifizierende Therapien

- Lebertransplantation
- TTR-Stabilisierung
- Supprimierung der TTR-Synthese

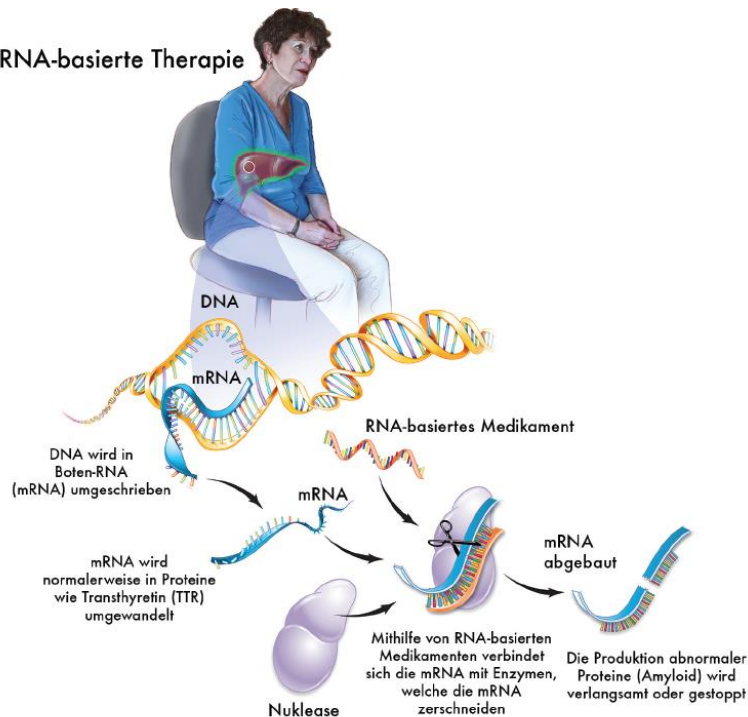
TTR-FAP – Therapie

	Tafamidis
Wirkmechanismus	TTR-Stabilisator
Indikation	FAP Stadium 1
Applikation	oral
Dosis	20 mg / Tag
Prämedikation	keine
Zusatzmedikation	keine
Sicherheitsmonitoring	keines



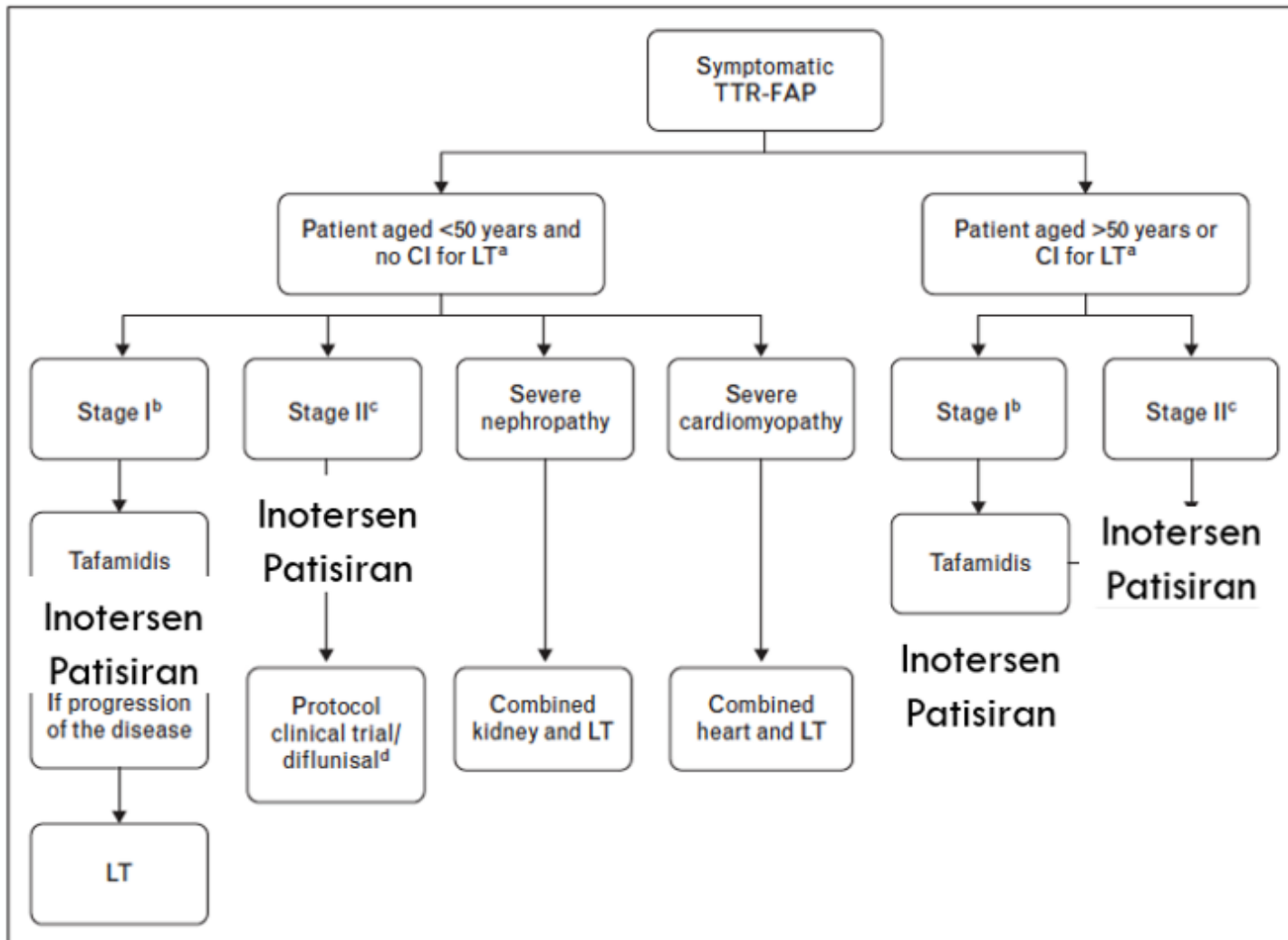
TTR-FAP – Therapie

RNA-basierte Therapie



Inotersen	Patisiran
Antisense Oligonukleotid	Small Interfering RNA
FAP Stadium 1 & 2	FAP Stadium 1 & 2
subkutan	intravenös
284 mg 1/Woche	0.3 mg/kg alle 3 Wochen
eine	Dexamethason 10 mg oder Äquivalent iv. Paracetamol 500 mg p.o. H1-Blocker iv. (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent) H1-Blocker iv., (Ranitidin 50 oder Äquivalent)
Vit. A 3000 IE / Tag	Vit. A 2500 IE / Tag
Bestimmung der Thrombozyten alle 2 Wochen und eine Kontrolle der Nierenfunktion alle 3 Monate	keines

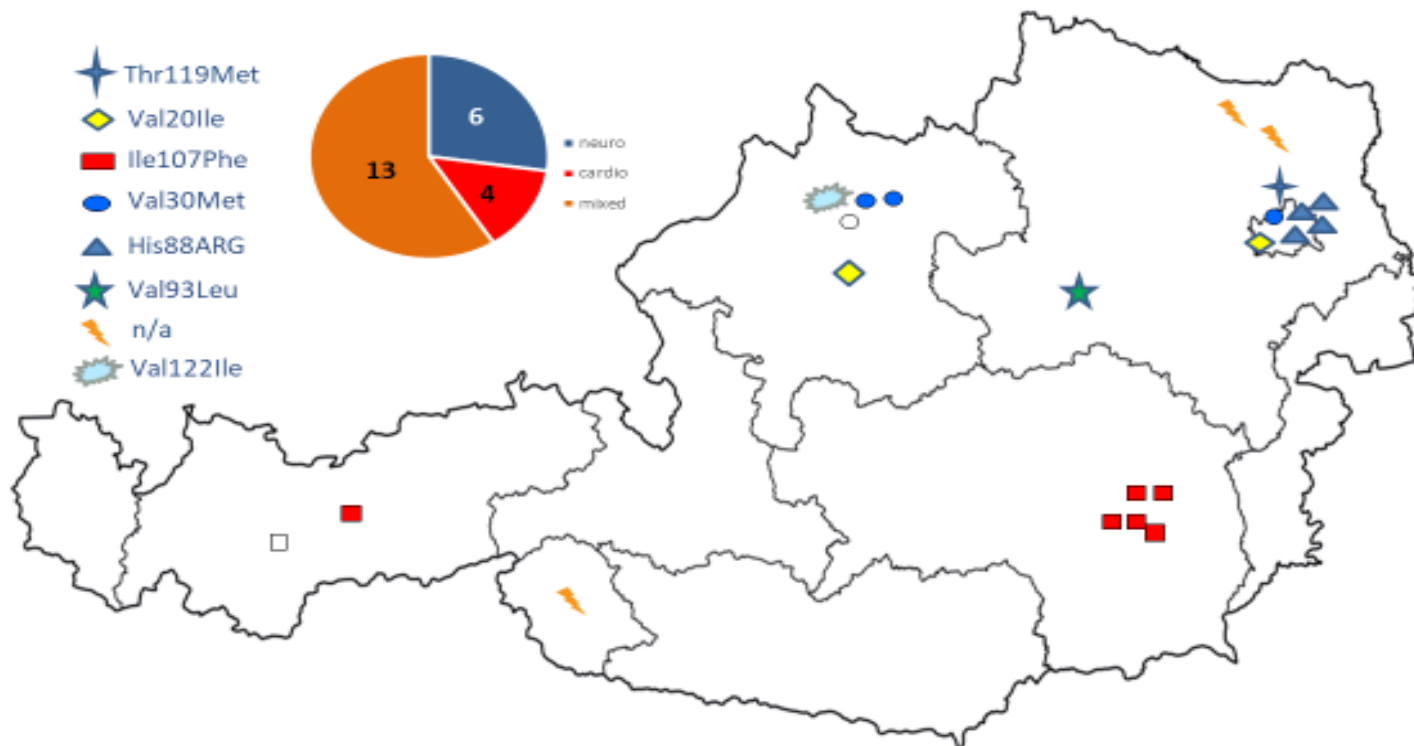
TTR-FAP – Therapiealgorithmus



TTR-FAP – in Österreich

hATTR – Stand 2019

23 Patienten identifiziert



Univ.-Klinik für Neurologie

Neuromuskuläre Ambulanz

Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Löscher

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Julia Wanschitz



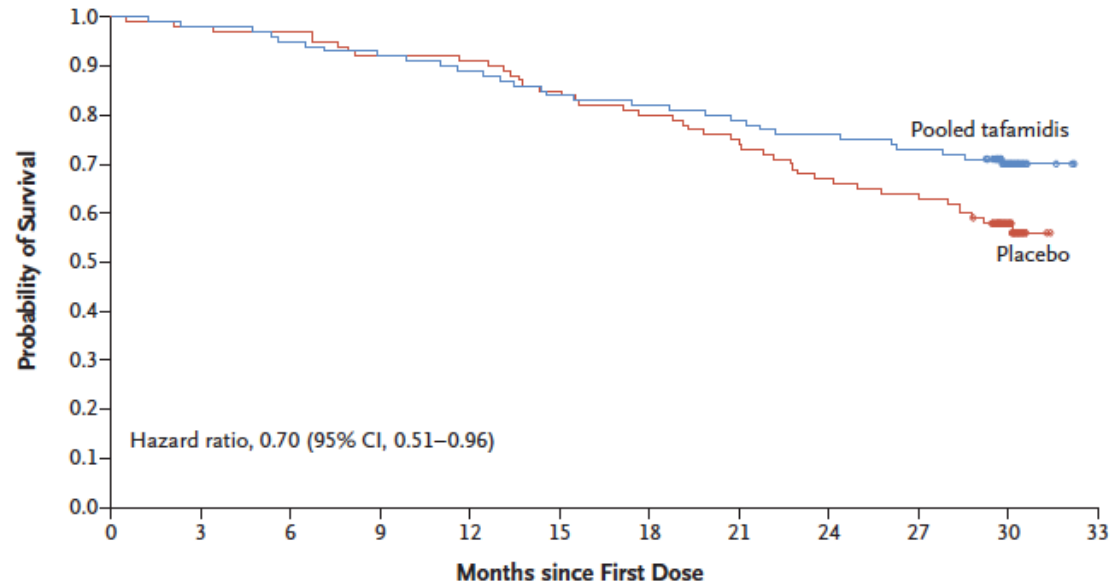
VIELEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT

Leben mit Amyloidose - Amyloidosis Austria

Verein zur Selbsthilfe von Patienten

TTR-FAP – Tafamidis

B Analysis of All-Cause Mortality



Average Cardiovascular-Related Hospitalizations during 30 Mo among Those Alive at Mo 30
per patient per yr

Pooled Tafamidis

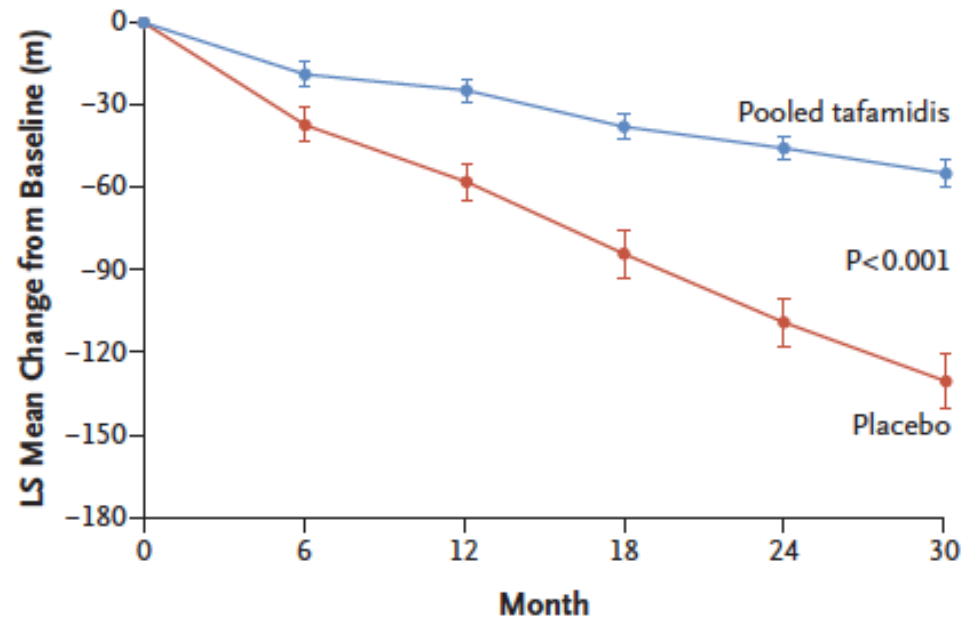
0.30

Placebo

0.46

TTR-FAP – Tafamidis

A Change from Baseline in 6-Minute Walk Test



TTR-FAP – Tafamidis

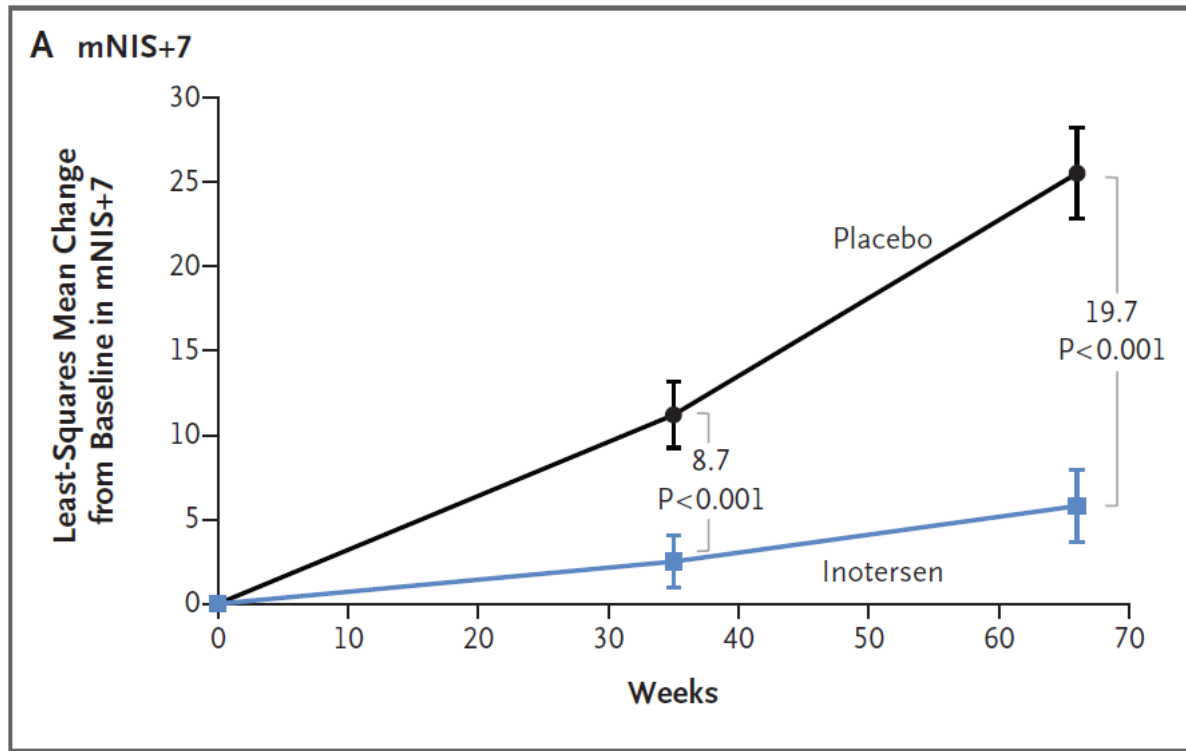
ORIGINAL ARTICLE

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balarama Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., et al. for the ATTR-ACT Study Investigators*

ATTR-ACT Studie

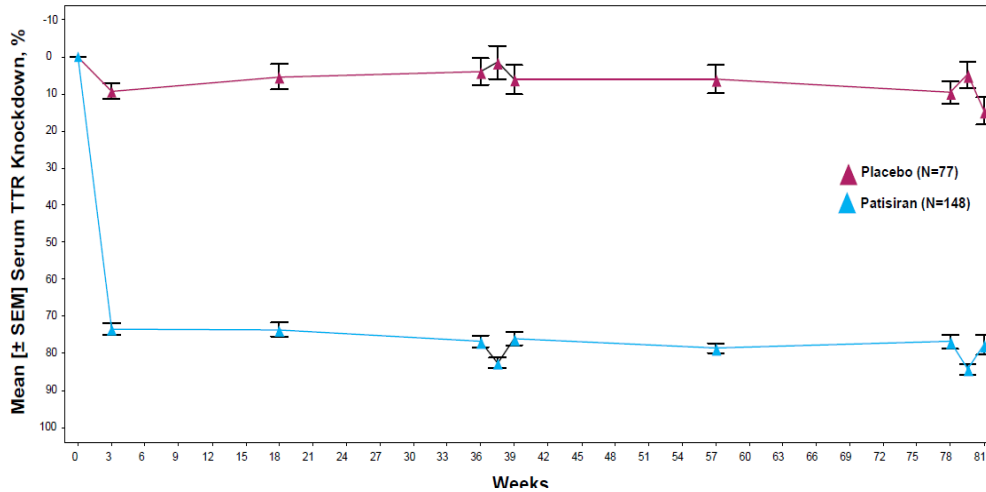
TTR-FAP – Inotersen



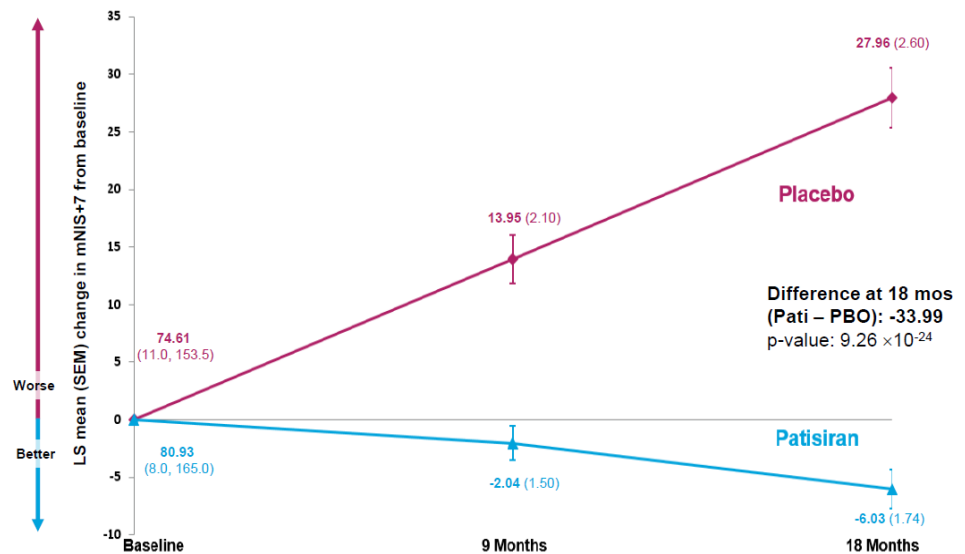
NEURO-TTR Studie

TTR-FAP – Patisiran

87.8% mean max serum TTR reduction from baseline for patisiran over 18 months



APOLLO Studie



Amyloidose – Diagnosealgorithmus

