



# AMYLOIDOSE AUS SICHT DER NEUROLOGIE

Sarah Iglseder

Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck

29.11.2019

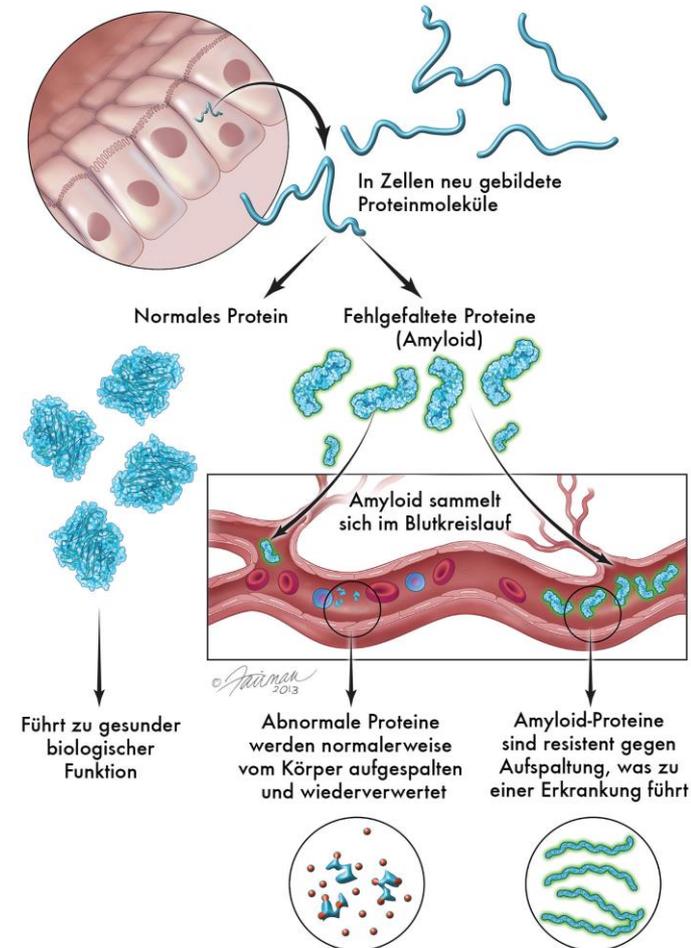


**Leben mit Amyloidose - Amyloidosis Austria**

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**

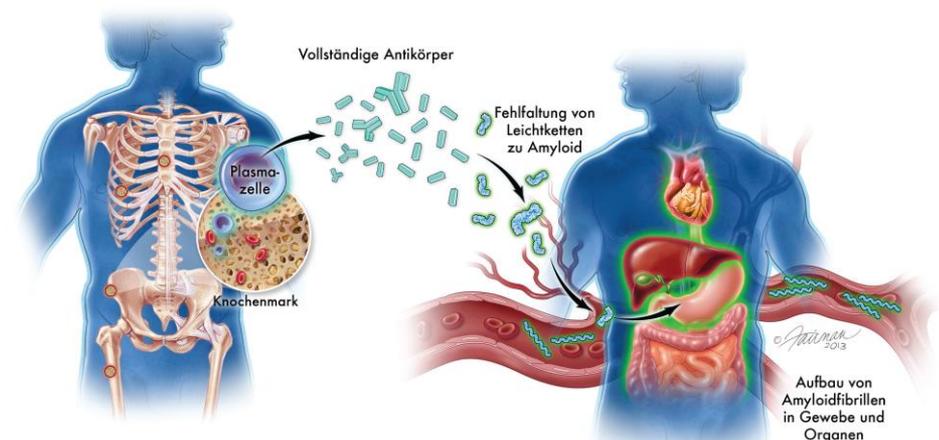


# Arten der Amyloidose

TYP	AMYLOID-QUELLE (Vorläuferprotein)	SYNDROM
AL, AH, ALH	<b>Plasmazellen im Knochenmark</b> (Immunglobulin, leichte und/oder schwere Ketten)	Primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie multiples Myelom, betrifft Niere, Herz, Leber, Magen, Darm und Nerven.
AA	<b>Zirkulierendes entzündliches Protein</b> (Serum Amyloid A)	Sekundäreffekt chronischer Entzündungs- und Infektionskrankheiten der Niere und der Leber.
ALECT2	<b>Weißer Blutkörperchen</b> (Leukozyten chemotaktischer Faktor 2)	Klinische Ähnlichkeit mit AL, betrifft Niere und Leber.
Aβ <sub>2</sub> M	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (β <sub>2</sub> -Mikroglobulin)	Dialyse-bezogen, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	<b>In der Leber produziertes mutiertes und Wildtyp-Protein</b> (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	<b>In der Leber produziertes mutiertes Protein</b> (Fibrinogen A α-Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoA1	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Apolipoprotein A1)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Lysozyme)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Gelsolin)	Erblich, betrifft die Haut, die Nerven und die Nieren.
Lokalisiert	<b>Plasmazellen in lokalem Gewebe</b> (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	<b>Plasmazellen im Knochenmark</b> (Immunglobulin, leichte und/oder schwere Ketten)	Primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie multiples Myelom, betrifft Niere, Herz, Leber, Magen, Darm und Nerven.
AA	<b>Zirkulierendes entzündliches Protein</b> (Serum Amyloid A)	Sekundäreffekt chronischer Entzündungs- und Infektionskrankheiten der Niere und der Leber.
ALECT2	<b>Weißer Blutkörperchen</b> (Leukozyten chemotaktischer Faktor 2)	Klinische Ähnlichkeit mit AL, betrifft Niere und Leber.
A $\beta_2$ M	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> ( $\beta_2$ -Mikroglobulin)	Dialyse-bezogen, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	<b>In der Leber produziertes mutiertes und Wildtyp-Protein</b> (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	<b>In der Leber produziertes mutiertes Protein</b> (Fibrinogen A $\alpha$ -Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoA1	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Apolipoprotein A1)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Lysozyme)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Gelsolin)	Erblich, betrifft die Haut, die Nerven und die Nieren.
Lokalisiert	<b>Plasmazellen in lokalem Gewebe</b> (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	<b>Plasmazellen im Knochenmark</b> (Immunglobulin, leichte und/oder schwere Ketten)	Primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie multiples Myelom, betrifft Niere, Herz, Leber, Magen, Darm und Nerven.
AA	<b>Zirkulierendes entzündliches Protein</b> (Serum Amyloid A)	Sekundäreffekt chronischer Entzündungs- und Infektionskrankheiten der Niere und der Leber.
ALECT2	<b>Weißer Blutkörperchen</b> (Leukozyten chemotaktischer Faktor 2)	Klinische Ähnlichkeit mit AL, betrifft Niere und Leber.
A $\beta$ 2M	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> ( $\beta$ 2-Mikroglobulin)	Dialyse-bezogen, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	<b>In der Leber produziertes mutiertes und Wildtyp-Protein</b> (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	<b>In der Leber produziertes mutiertes Protein</b> (Fibrinogen A $\alpha$ -Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoA1	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Apolipoprotein A1)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Lysozyme)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Gelsolin)	Erblich, betrifft die Haut, die Nerven und die Nieren.
Lokalisiert	<b>Plasmazellen in lokalem Gewebe</b> (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	<b>Plasmazellen im Knochenmark</b> (Immunglobulin, leichte und/oder schwere Ketten)	Primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie multiples Myelom, betrifft Niere, Herz, Leber, Magen, Darm und Nerven.
AA	<b>Zirkulierendes entzündliches Protein</b> (Serum Amyloid A)	Sekundäreffekt chronischer Entzündungs- und Infektionskrankheiten der Niere und der Leber.
ALECT2	<b>Weißer Blutkörperchen</b> (Leukozyten chemotaktischer Faktor 2)	Klinische Ähnlichkeit mit AL, betrifft Niere und Leber.
A $\beta$ 2M	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> ( $\beta$ 2-Mikroglobulin)	Dialyse-bezogen, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	<b>In der Leber produziertes mutiertes und Wildtyp-Protein</b> (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	<b>In der Leber produziertes mutiertes Protein</b> (Fibrinogen A $\alpha$ -Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoA1	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Apolipoprotein A1)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Lysozyme)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	<b>Zirkulierendes Serum-Protein</b> (Gelsolin)	Erblich, betrifft die Haut, die Nerven und die Nieren.
Lokalisiert	<b>Plasmazellen in lokalem Gewebe</b> (Immunglobulin-Leichtketten)	Treten meist in der Blase, der Haut und den Atemwegen auf.

# Symptome bei Amyloidose

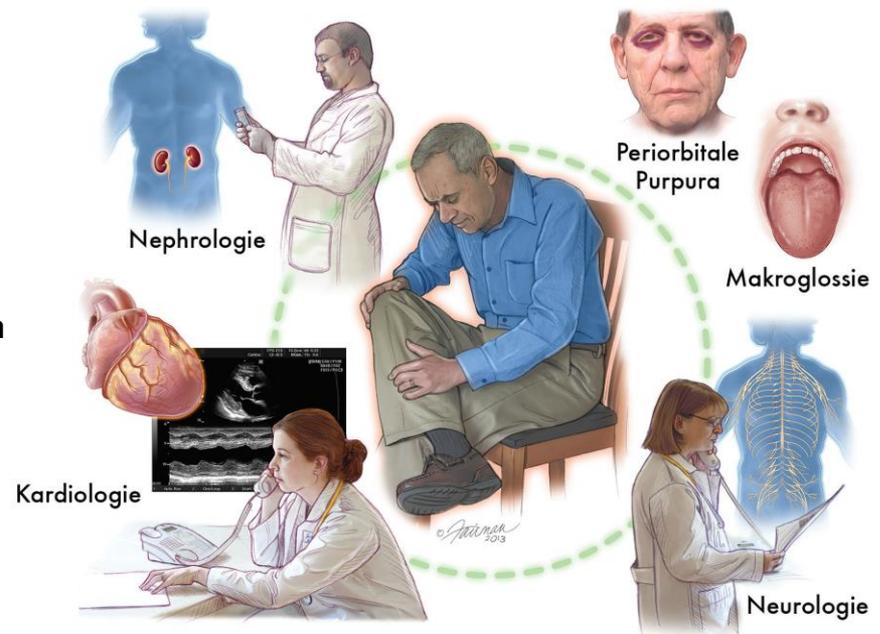
## ■ nicht leicht zu erkennen

## ■ 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

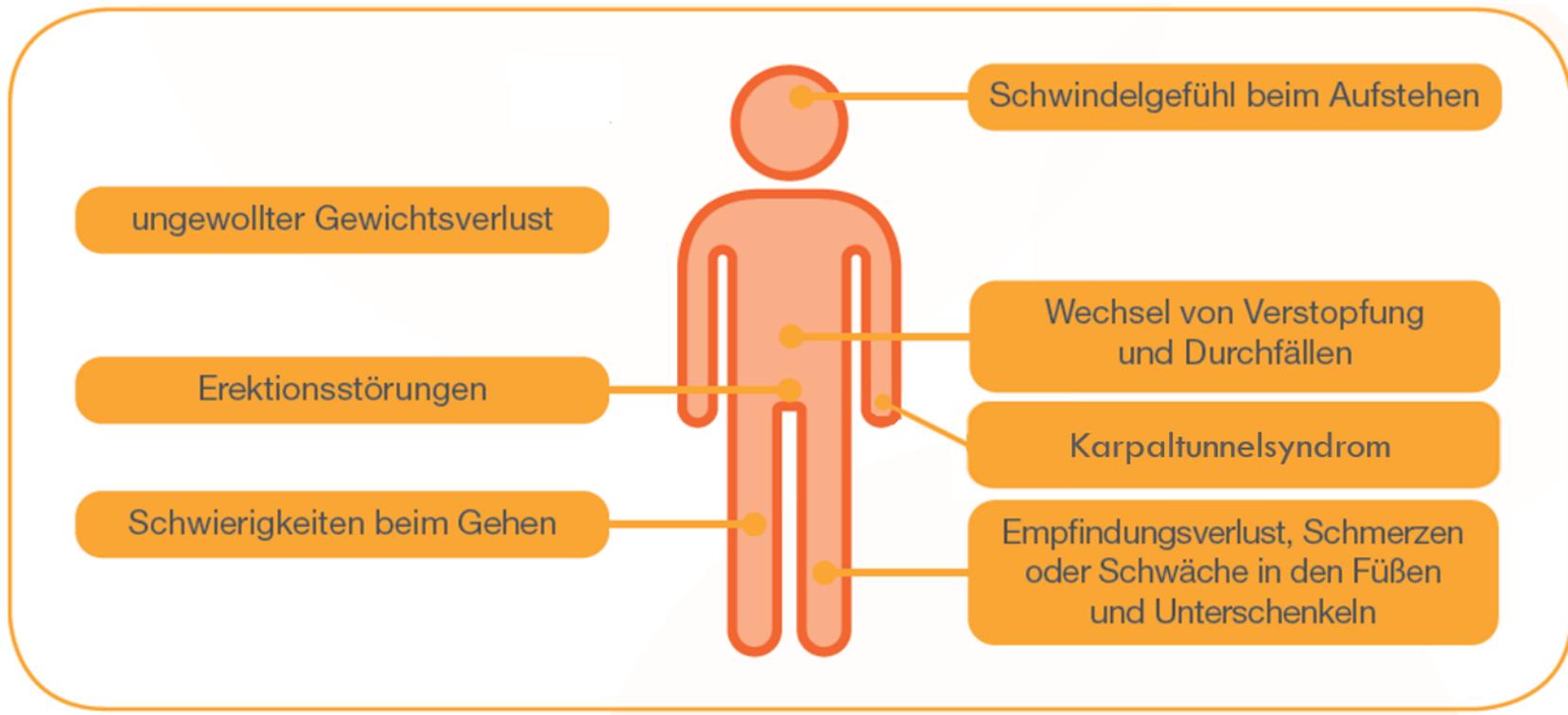
- vergrößerte Leber (Hepatomegalie) bei nicht vorhandenem Alkoholkonsum, keine sonstige Erklärung, meist normale Leber-Bluttests

# 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

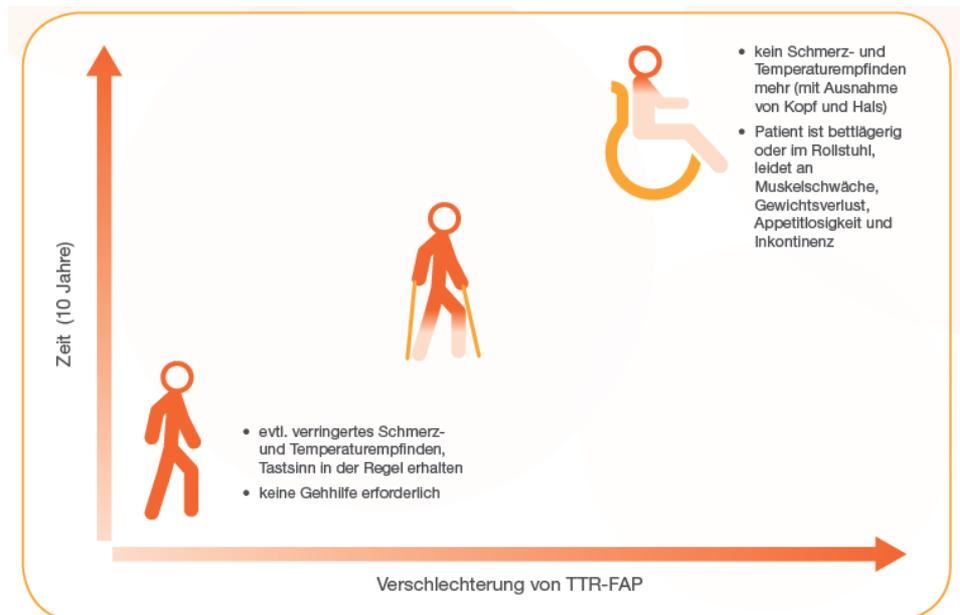
- positive Familienanamnese
- frühe autonome Störungen
- gastrointestinale Beschwerden
- unerklärter Gewichtsverlust
- Kardiomyopathie oder Rhythmusstörungen
- beidseitiges Karpaltunnelsyndrom – va bei Männern
- Niereninsuffizienz
- Glaskörpertrübung



# TTR-FAP – Stadieneinteilung

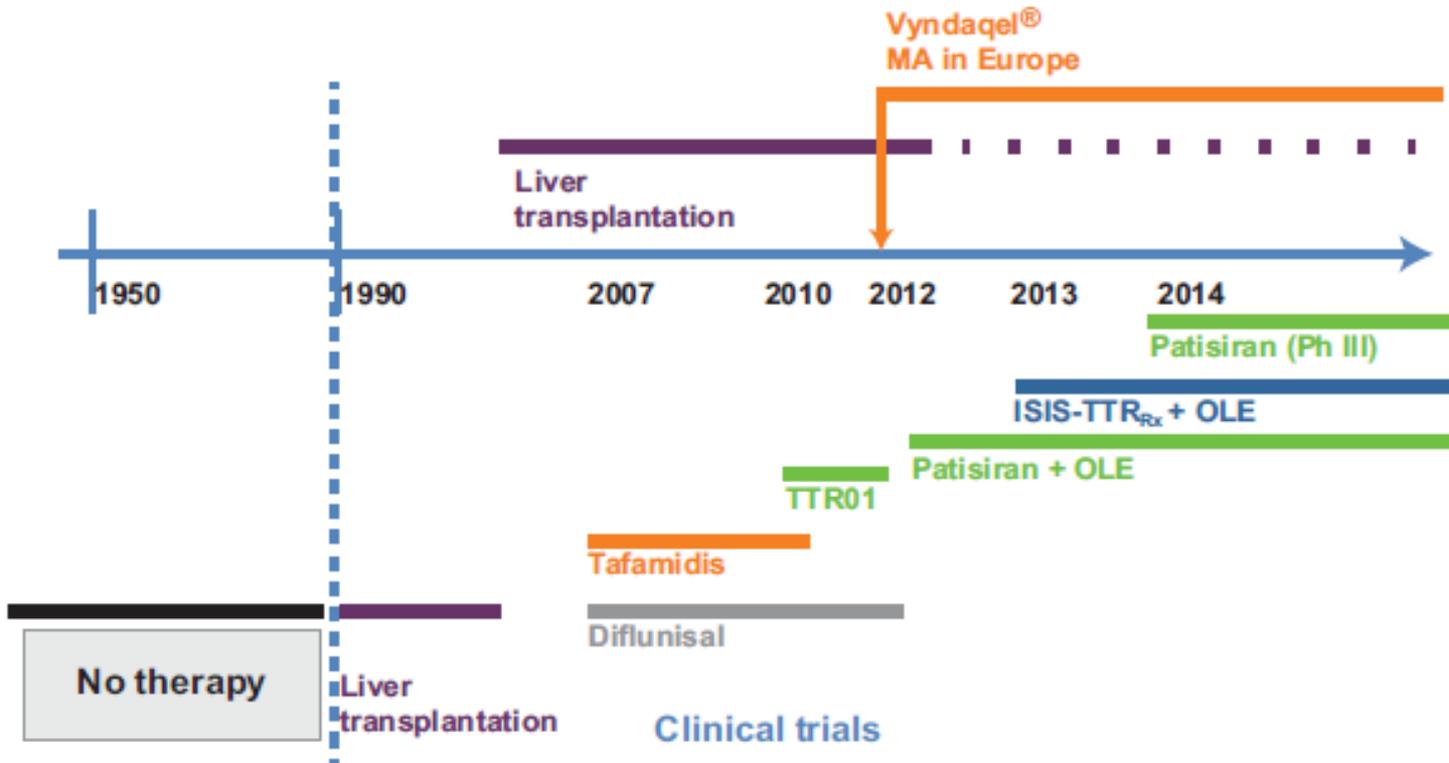
## Stadieneinteilung

<b>Stadium I</b>	selbstständig, ohne Hilfen gehfähig
<b>Stadium II</b>	mit einer oder zwei Gehhilfen gehfähig
<b>Stadium III</b>	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

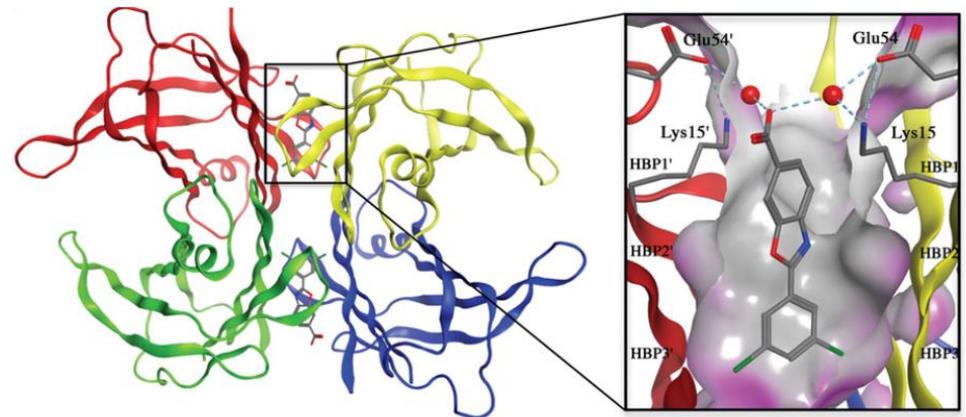
- neuropathische Schmerzen: Pregabalin, Gabapentin, Amitriptylin, Duloxetin
- Diarrhoe: Loperamid
- Obstipation: Domperidon
- Orthostatische Dysregulation: ausreichend Flüssigkeit und Ernährung, antihypertensive Therapie evaluieren, rasche Positionswechsel meiden, ...

## ■ krankheitsmodifizierende Therapien

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

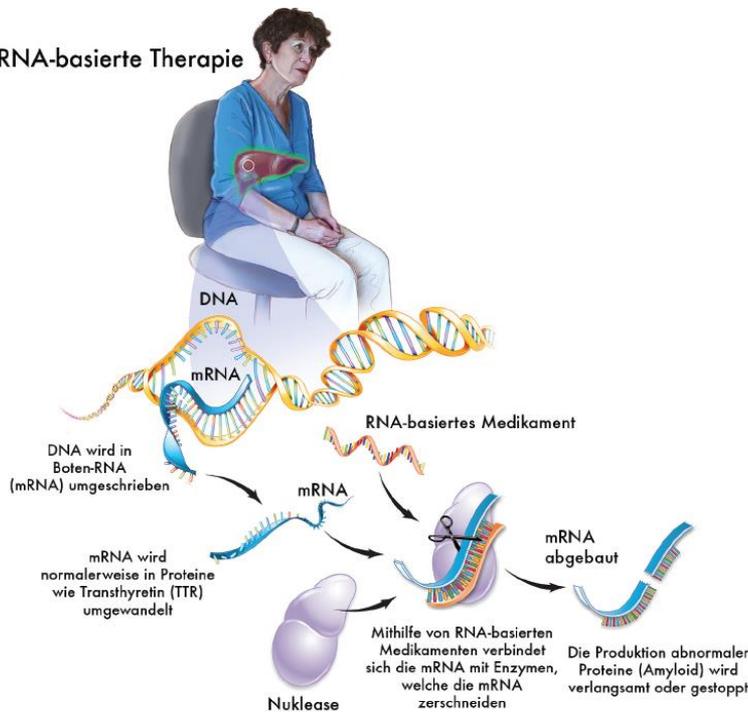
# TTR-FAP – Therapie

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



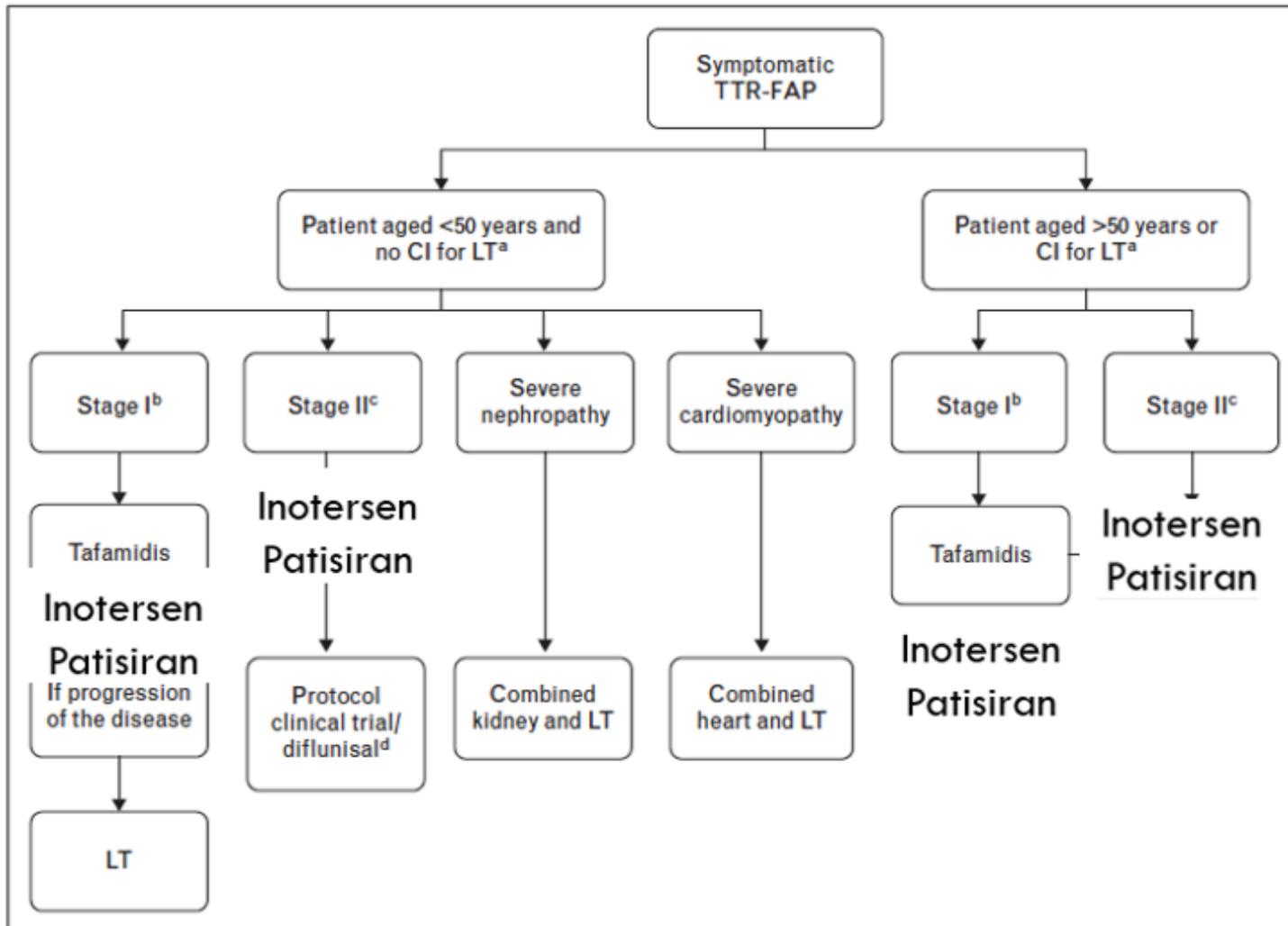
# TTR-FAP – Therapie

## 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

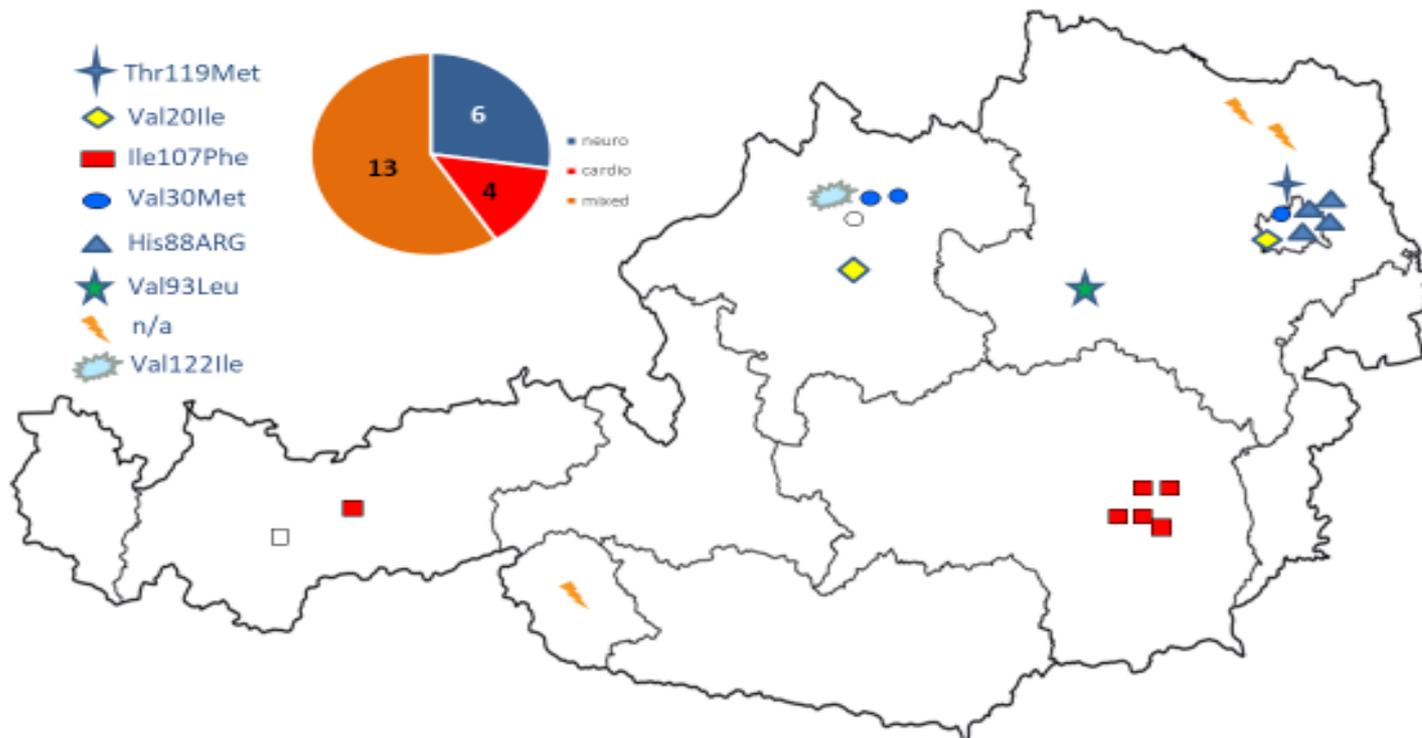
# TTR-FAP – Therapiealgorithmus



# 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



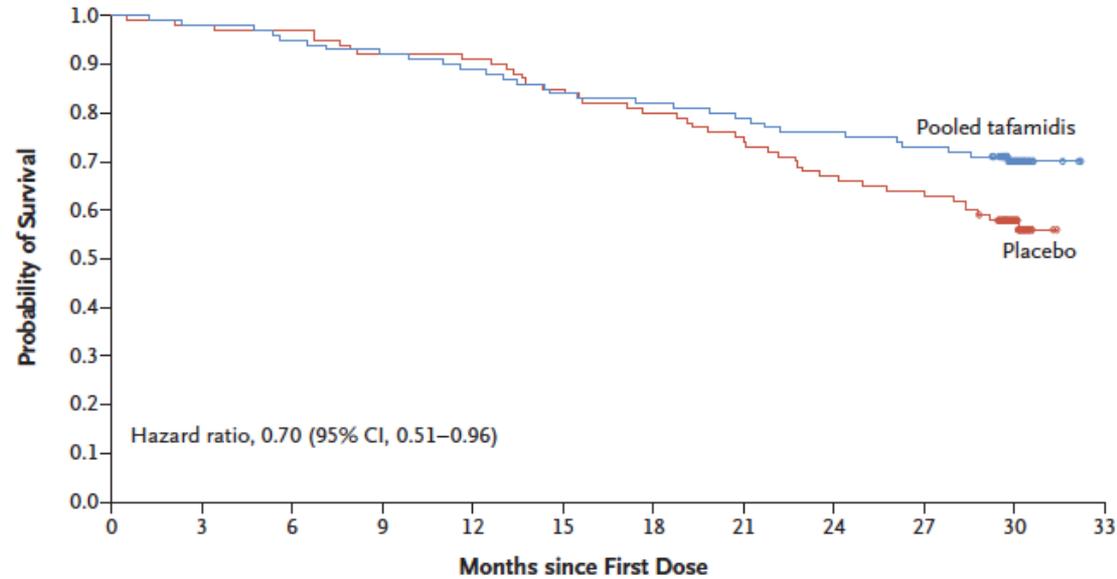
VIELEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT

**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**

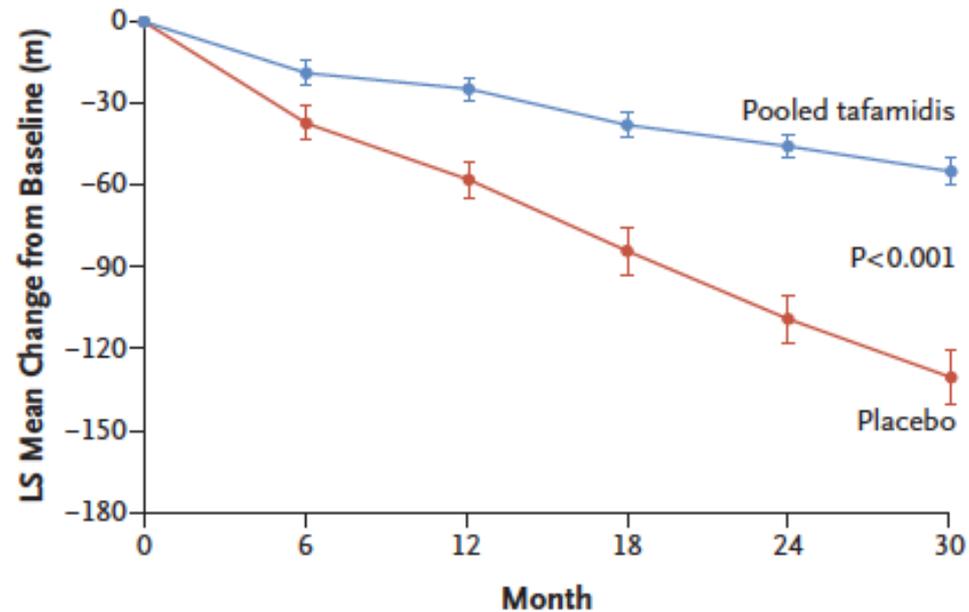
0.30

**Placebo**

0.46

# TTR-FAP – Tafamidis

**A** Change from Baseline in 6-Minute Walk Test



# TTR-FAP – Tafamidis

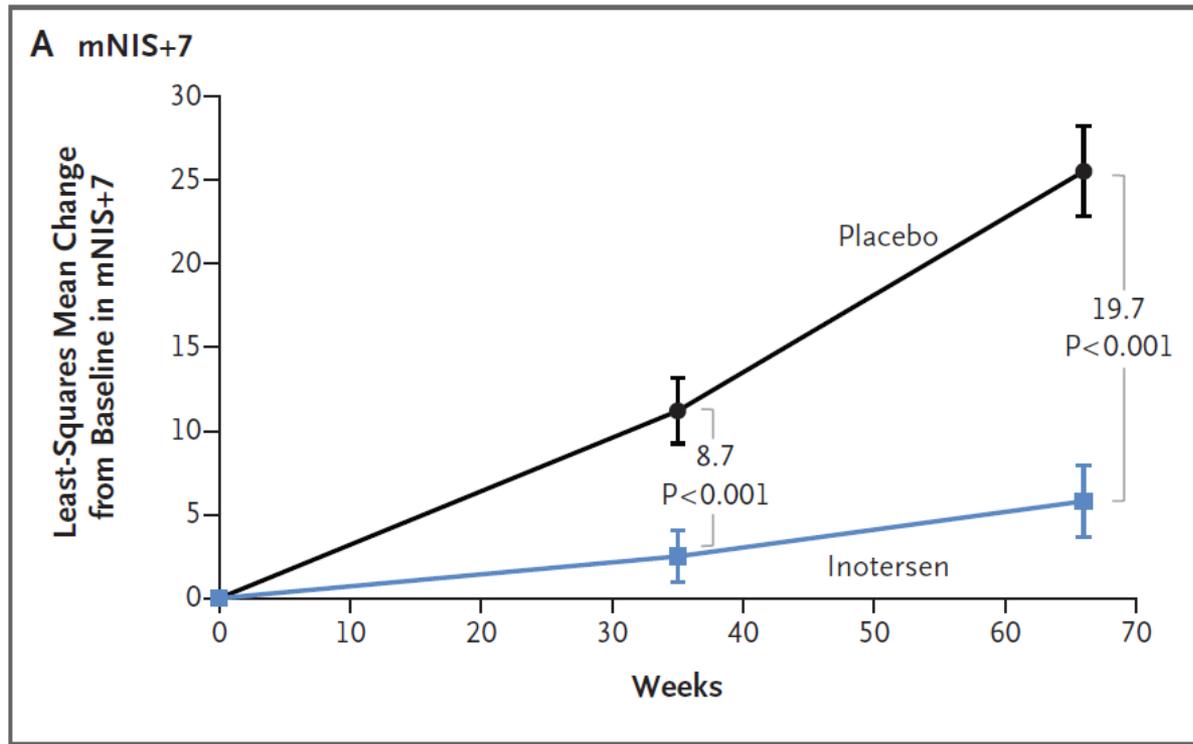
ORIGINAL ARTICLE

## 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***

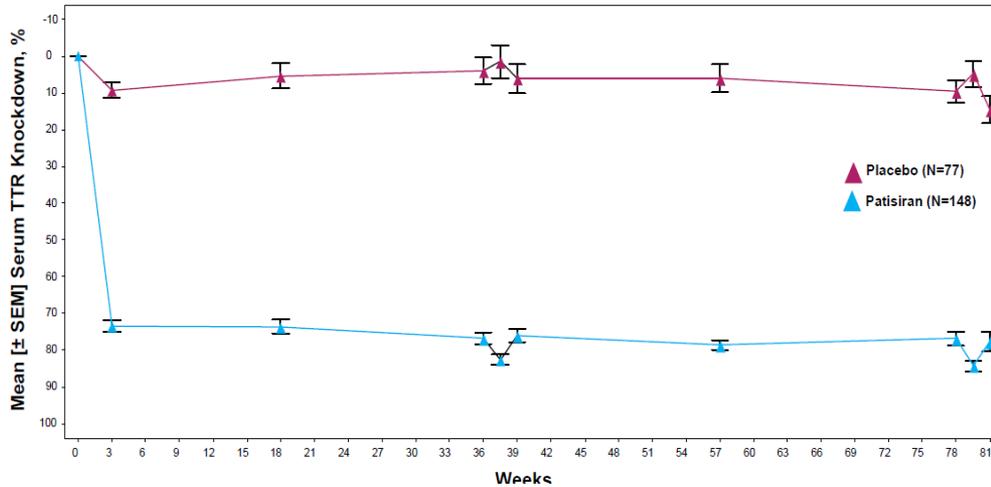
# TTR-FAP – Inotersen



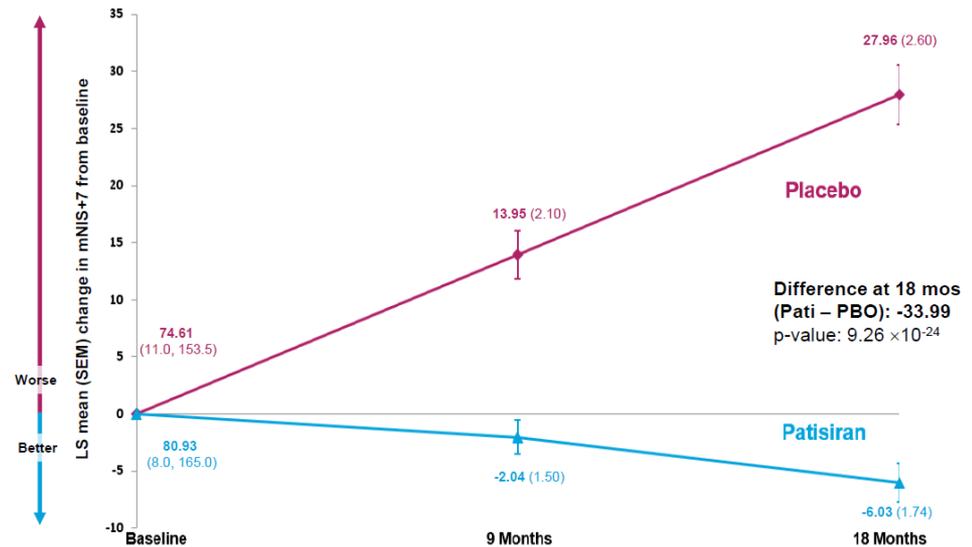
**NEURO-TTR Studie**

# TTR-FAP – Patisiran

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



## APOLLO Studie



# Amyloidose – Diagnosealgorithmus

