

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Kongressbericht:

**Transthyretin-Amyloidose: Frühe
Diagnose und richtige Therapie für
eine erhöhte Lebenserwartung**

Fisch S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2020; 21 (2), 90-92

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Transthyretin-Amyloidose: Frühe Diagnose und richtige Therapie für eine erhöhte Lebenserwartung^{*)}

S. Fisch

Rund fünf Prozent aller Patienten mit erhöhter Dicke des linken Ventrikels weisen eine hereditäre Transthyretin-assoziierte familiäre Amyloidose (hATTR) auf [1]. Die Erkrankung wird häufig nicht oder zu spät diagnostiziert und führt unbehandelt rasch zum Tod. Frühe Diagnostik, multidisziplinäre Zusammenarbeit sowie suffiziente Medikation sind notwendig, um Todesfälle zu verhindern.

„Transthyretin-Amyloidose ist eine genetisch bedingte Erkrankung, bei der es aufgrund von Punktmutationen im Transthyretin-Gen zu einer Destabilisierung von TTR-Tetrameren kommt“, erläuterte **Dr. Laura Obici**, Fachärztin für Innere Medizin am Laboratorio di Biotecnologie e Tecnologia Biomedica/Pavia, zu Beginn ihres Vortrags. Dieser Gendefekt führt zu einer Dissoziation der TTR-Tetramere. Sie sprach im Rahmen eines virtuellen Satellitensymposiums des Pharmaunternehmens Pfizer anlässlich des 6. Kongresses der European Academy of Neurology^{*)}.

Transthyretin wird zu 95 % in der Leber, aber auch in den Augen sowie im Plexus choroideus synthetisiert. Bei einer Transthyretin-Amyloidose ist das Transthyretin-Protein (TTR) verändert, was die Fehlfaltung der TTR-Proteine zur Folge hat. Diese wiederum führt zur Produktion von Amyloid-Fibrillen, die sich in unterschiedlichen Geweben und Organen ablagern können. Dazu zählen etwa Nerven, Herz, Gehirn, Nieren oder der Gastrointestinaltrakt [2]. Es sind mehr als 100 amyloido gene Mutationen des Transthyretin-Gen bekannt. Zu den häufigsten Mutationen zählt Val30Met. Die Gen-Mutation wird autosomal-dominant vererbt (hereditäre ATTR-Amyloidose), die Erkrankung kann allerdings auch spontan ohne Mutation im höheren Lebensalter auftreten (Wildtyp-ATTR-Amyloidose).

Die Prävalenz der ATTR-Amyloidose kann nur geschätzt werden. Man geht davon aus, dass weltweit eine von 100.000 Personen betroffen ist [3]. Die

Erkrankung betrifft in erster Linie Herz- und Nervengewebe. Unbehandelt führt sie in der Regel innerhalb von zwei bis dreieinhalb Jahren zum Tod [4]. Präsentieren sich Patienten mit neurologischen Symptomen, sollte immer auch eine kardiologische Diagnostik durchgeführt werden. Dies gilt auch umgekehrt: Sind kardiale Symptome vorherrschend, sollte auch eine neurologische Abklärung erfolgen.

Zum Abschluss referenzierte Obici noch kurz auf die medikamentösen Therapie-

möglichkeiten der ATTR-Amyloidose und ging dabei insbesondere auf die seit 2011 zugelassene Substanz Tafamidis ein. Tafamidis ist der erste selektive Stabilisator von Transthyretin. Die Substanz bindet mit hoher Affinität an den Thyroxin-Bindungsstellen der nativen tetrameren Form von TTR. Es verhindert so die Aufspaltung in Monomere. Dadurch können falsch gefaltete Proteine erst gar nicht entstehen und es kommt nicht zu Amyloid-Ablagerungen.

■ Möglichst frühe Diagnose!

Über die Rolle einer möglichst frühen Identifikation und Diagnose von Patienten mit ATTR-Amyloidose sprach **Dr. Jean-Philippe Camdessanché**, Abteilung für Neurologie am Kranken-

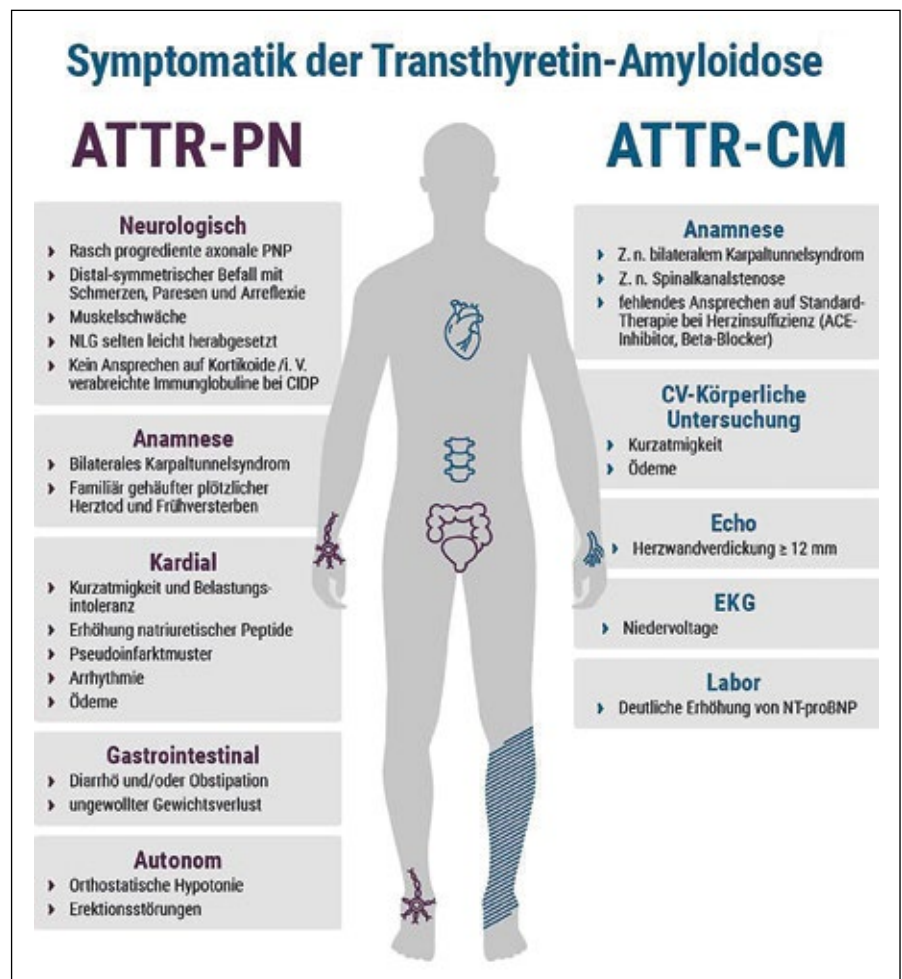


Abbildung 1: ATTR-Amyloidose PN und CM (mod. nach [14–18])

^{*) Quelle:} 6th EAN, Virtual Satellite Symposium Recognizing & Treating the Many Faces of ATTR Amyloidosis: An update from a neurologist's perspective. 24.05.2020, 18.30–20 Uhr

haus Nord in Saint-Priest-En-Jarez/Frankreich. „Die heterogenen Ausprägungsformen der hATTR-Amyloidose können zu falscher oder verzögerter Diagnose führen“, stellte Camdessanché eingangs seines Vortrags fest. „Es kann bis zu fünf Jahre dauern, bis die richtige Diagnose gestellt wird“, so Camdessanché [5]. „Unbehandelt schreitet eine hATTR-Amyloidose fort und führt nach Ausbruch innerhalb von zweieinhalb bis drei Jahren zum Tod.“ [6] Für den besten klinischen Outcome ist eine rasche Diagnose der hATTR-Amyloidose unbedingt erforderlich, kann aber schwierig sein.

Der Phänotyp variiert mit der Art der Mutation. Auch das Alter, in dem die Erkrankung ausbricht, kann unterschiedlich sein. All das kann zu einer verzögerten Diagnose führen. hATTR-Amyloidose ist eine multisystemische Erkrankung. Neben einer progressiven symmetrischen sensomotorischen Neuropathie deuten folgende „Red Flags“ auf eine hATTR-Amyloidose hin:

- familiäre Neuropathie
- frühe autonome Dysfunktion (z. B. erektile Dysfunktion)
- kardiale Symptomatik (z. B. Hypertrophie, Arrhythmien, Kardiomyopathie)
- gastrointestinale Symptomatik (z. B. chronische Diarrhoe oder Verstopfung)
- unerklärlicher Gewichtsverlust
- bilaterales Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese
- Nierenprobleme (z. B. Albuminurie)
- Glaskörpertrübungen

Um Betroffene so früh wie möglich identifizieren zu können, sind genetische Testungen wichtig. Ein solcher genetischer Test klärt ab, welche spezifische Transthyretin-Mutation vorliegt. Sie kann Hinweise auf die Penetranz der Mutation, das Ausbruchsalter und den Schweregrad der Erkrankung beim Indexpatienten geben. Ein solcher Gentest hilft auch bei der Unterscheidung zwischen hATTR-Amyloidose und wtATTR-Amyloidose und ermöglicht einen raschen Beginn der Therapie.

Unabhängig vom Phänotyp sollte bei ATTR-Amyloidose immer ein Kardiologe hinzugezogen werden, weil die kardiale Symptomatik häufig zum Tod bei ATTR-Amyloidose führt [7].

Kasten 1: Minimalkriterien zur Diagnose der hATTR-Amyloidose bei TTR-Mutationsträgern

mindestens ein quantifizierbares Zeichen für hATTR-Amyloidose (z. B. autonome Neuropathie, sexuelle Funktionsstörung, kardiale Beteiligung)

ODER

ein Symptom, das auf hATTR-Amyloidose hindeutet, ohne jedoch objektivierbar zu sein plus ein abweichendes Testergebnis

ODER

keine messbaren Symptome plus zwei abweichende Testresultate

Ein positives Biopsieergebnis (Biopsie aus einem betroffenen Organ) kann als Bestätigung dienen [7].

Zusammenfassend hielt Camdessanché fest, dass eine frühe und akkurate Diagnose der hATTR-Amyloidose wegen der Progression und der Tödlichkeit der Erkrankung von extremer Wichtigkeit ist. Ein multidisziplinärer Ansatz in der Diagnostik dieser Erkrankung ist unbedingt erforderlich.

■ Therapeutische Optionen bei ATTR-Amyloidose

Über die Möglichkeiten und Grenzen einer medikamentösen Therapie der ATTR-Amyloidose berichtete im dritten Vortrag des Symposiums **Dr. Lucia Galan**, Abteilung für Neurologie am Hospital Clinico San Carlos in Madrid. „Insgesamt bestehen derzeit drei therapeutische Optionen“, so Galan. „Wir haben TTR-Silencer, die die TTR-Protein-Level reduzieren, TTR-Stabilizer, die eine genetische Stabilisierung von TTR anregen, sowie TTR-Degrader, die die Levels von TTR-Monomeren reduzieren.“

Im Mittelpunkt von Galans Ausführungen stand das Polyneuropathie-Studienprogramm von Tafamidis (Vyndaqel®). Tafamidis ist ein selektiver Transthy-

retin-Stabilizer. Bis vor kurzem war Tafamidis zugelassen zur Behandlung einer ATTR-PN im Stadium 1. Für die Substanz liegt ein umfangreiches Studienprogramm vor, das die Wirksamkeit und Sicherheit für 5,5 Jahre belegt. Das Programm umfasst eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie sowie drei Open-label-Studien.

In der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit einer 18-Monats-Therapie mit Tafamidis bei Patienten mit early-stage-V30M-Transthyretin familiärer Amyloid-Polyneuropathie untersucht [8]. Die Patienten erhielten entweder einmal täglich 20 mg Tafamidis oder Placebo. Die primären Endpunkte in der Intention-to-treat-Population wurden nicht erreicht. In der Efficacy-evaluable-Population dagegen zeigte sich unter Tafamidis eine signifikante Verbesserung im NIS-LL (= Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) (Verum: 60 %; Placebo 38,1 %). Auch in den sekundären Endpunkten schnitt Tafamidis signifikant besser ab als Placebo. Transthyretin wurde in 98 % der Tafamidis-Gruppe und in 0 % der Placebogruppe stabilisiert. Nebenwir-

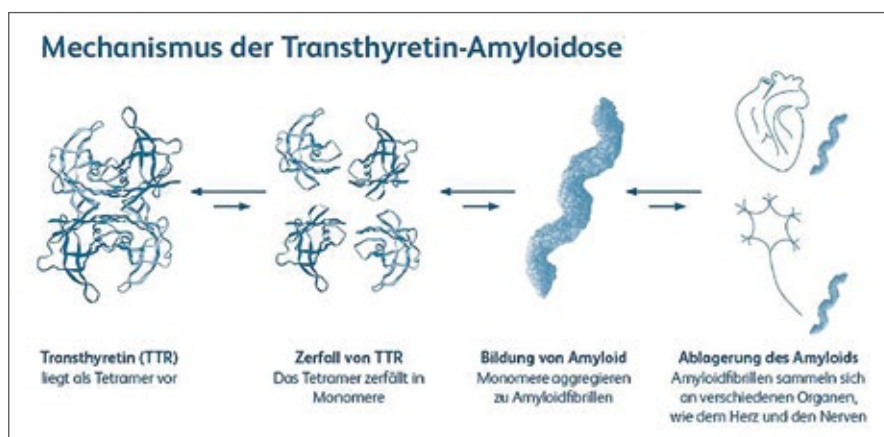


Abbildung 2: Mechanismus der Transthyretin-Amyloidose (mod. nach [18])

kungen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Die Langzeitwirkung von Tafamidis wurde in einer Open-label-follow-up-Studie zur doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit Tafamidis mit early-stage-V30M-Transthyretin familiärer Amyloid-Polyneuropathie untersucht [9]. Diese 12-monatige Studie schloss 86 Patienten ein, die in der Vorgängerstudie entweder Tafamidis oder Placebo erhalten hatten. Jene Patienten, die über 30 Monate Tafamidis erhalten hatten, wiesen eine signifikant stabilere neurologische Funktion, gemessen mit Hilfe des NIS-LL auf, als jene Patienten, denen zuvor Placebo verabreicht worden war. Plasma-TTR Levels stabilisierten sich bei 94 % der Patienten, die 30 Monate lang Tafamidis erhalten hatten. Auch die neurologischen Beeinträchtigungen wurden unter der fortgesetzten Tafamidis-Therapie verlangsamt. Insgesamt lässt sich sagen, dass die Benefits einer Tafamidis-Therapie nach 30-monatiger Behandlung stärker imponierten verglichen zu jenen Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten.

Patienten mit V30M-ATTR-PN, die über einen Zeitraum von 5,5 Jahren mit Tafamidis therapiert wurden, wiesen eine geringere Krankheitsprogression auf, als jene, die nach 18 Monaten Placebo auf Tafamidis umgestellt wurden. Dies belegt den Benefit eines möglichst frühen Therapiebeginns [10].

Die Nebenwirkungen unter Tafamidis waren mild bis moderat. Am häufigsten traten Harnwegsinfekte, Vaginalinfekte, Oberbauchschmerzen und Diarrhoen auf. Unter Tafamidis kam es zu nahezu gleichen Abbruchraten wie unter Placebo (6,2 % vs. 4,8 %). Auch das Auftreten schwerer Nebenwirkungen war in beiden Gruppen gleich. Es zeigten sich

in diesem Studienprogramm keine neue Sicherheitshinweise [11].

Rezente Studienergebnisse deuten auf einen Überlebensvorteil von Tafamidis bei Val30Met-Patienten sowie bei Non-Val30Met-Patienten hin [12]. In dieser Studie lebten noch 85 % der Patienten 8–9 Jahre nach Beginn der Tafamidis-Therapie (11–14 Jahre nach Krankheitsbeginn). Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung unter Tafamidis-Therapie.

Seit Anfang des Jahres ist Tafamidis das erste und einzige zugelassene Medikament zur Therapie der ATTR-Kardiomyopathie (ATTR-CM) in Europa. Die Substanz ist zugelassen zur Behandlung von ATTR-CM sowie ATTR-PN Stage 1 bei erwachsenen Personen. Die Einnahme erfolgt einmal täglich. Die Dosis beträgt für ATTR-CM 61 mg/Tag und für ATTR-PN 20 mg/Tag. In die Zulassungsstudie wurden 441 Patienten mit ATTR-CM eingeschlossen, die entweder an hATTR-Amyloidose oder wtATTR-Amyloidose erkrankt waren [13]. Sie erhielten entweder 80 mg, 20 mg oder Placebo einmal täglich. Im Prüfarm verstarben innerhalb von 30 Monaten signifikant weniger Patienten als im Placebo-arm (29,5 % vs. 42,9 %). Das Sterberisiko wurde signifikant um 30 % gesenkt. Es spielte dabei keine Rolle ob die Patienten 80 oder 20 mg Tafamidis erhalten hatten. Gemessen am 6-Minuten-Gehtest und dem KCCQ-OS-Score (The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary) verbesserten sich unter Tafamidis auch Leistungsfähigkeit und Lebensqualität.

Literatur:

1. Damy T et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37: 1826–34.

2. Maurer MS et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017; 135: 1357–77.

3. Ando Y et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.

4. Grogan M et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1014–20.

5. Luigetti M et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 109–23.

6. Sekijima Y et al. Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 6.

7. Gonzalez-Lopez E et al. Diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. progress and hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70: 991–1004.

8. Coelho T et al. Tafamidis for Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology* 2012; 79: 785–92.

9. Coelho T et al. Long term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013; 260: 2802–14.

10. Barroso FA et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid* 2017; 24: 194–204.

11. Huber P et al. A comprehensive safety profile of tafamidis in patients with transthyretin amyloid polyneuropathy. *Amyloid* 2019; 26: 203–9.

12. Merlini G et al. Evaluation of mortality during long-term treatment with tafamidis for transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: clinical trial results up to 8.5 years. *Neurol Ther* 2020; 9: 105–15.

13. Maurer MS et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.

14. Witteles RM et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 709–16.

15. Maurer MS et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e006075.

16. Manolis AS et al. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med* 2019; 67: 1–13.

17. Rubin J et al. Hip and knee arthroplasty are common among patients with transthyretin cardiac amyloidosis, occurring years before cardiac amyloid diagnosis: can we identify affected patients earlier? *Amyloid* 2017; 24: 226–30.

18. Ruberg FL et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2872–91.

Weitere Information:

Sabine Fisch

Redaktionsbüro

A-1100 Wien, Van-der-Nüll-Gasse 98

E-mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)