Familiäre Amyloid-Polyneuropathie

Die Neurodegeneration aufhalten

— Die Transthyretin-assoziierte familiäre Amyloid-Polyneuropathie (TTR-FAP) ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch homogene Ablagerungen fehlgefalteter aggregierter Proteine in peripheren und autosomalen Nerven mit progredienter Neurodegeneration. Mit Tafamidis steht erstmals ein Medikament zur Verfügung, das den Verlauf günstig beeinflusst.

Transthyretin (TTR) ist ein Transportprotein für Thyroxin und Retinol-bindendes Protein. Es wird fast ausschließlich in der Leber gebildet. Verschiedene Mutationen von TTR führen dazu, dass die physiologischen TTR-Tetramere zu teilweise ungefalteten Monomeren destabilisiert werden, die Amyloidfibrillen bilden. Deren Ablagerung in peripheren und autonomen Nerven zieht eine Degeneration myelinisierter und nicht myelinisierter Fasern nach sich.

Die Erkrankung beginnt meist im jungen Erwachsenenalter mit einer distal betonten peripheren sensorischen Neuropathie, die nach proximal fortschreitet. Sehr frühzeitig ist z. B. das Temperaturempfin-

den gestört. Eine zunehmende Beteiligung des vegetativen Nervensystems verursacht Symptome wie orthostatische Hypotension, erektile Dysfunktion, Durchfälle und Verstopfung im Wechsel sowie unbeabsichtigten Gewichtsverlust. Die neurologischen Funktionen verschlechtern sich progredient. Nach durchschnittlich zehn Jahren erreicht der Betroffene das nicht selten fatale Endstadium mit generalisierter Muskelschwäche, Kachexie und Inkontinenz.

Im Mittel dauert es zwei bis vier Jahre, bis die Diagnose gestellt wird – wertvolle Zeit, in der die Prognose verbessert werden könnte, erläuterte Prof. Ana Barreiros, Mainz. Bisher war die Lebertransplantation, die die Produktion des mutierten TTR unterbricht, die einzige Möglichkeit, den Verlauf der Erkrankung positiv zu beeinflussen.

Wie Prof. Hartmut Schmidt, Münster, erklärte, wurde als erste medikamentöse Option Tafamidis (Vyndaqel®) eingeführt. Der Wirkstoff stabilisiert die TTR-Tetramere, indem er die Thyroxin-Bindungsstellen besetzt. Er ist zugelassen für TTR-FAP-Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1. In klinischen Studien wurde das Fortschreiten der neurologischen Verschlechterung signifikant gebremst. Es besteht Hoffnung, dass sich dadurch die Lebertransplantation hinauschieben lässt und dass Tafamidis für Patienten, für die eine Transplantation nicht in Betracht kommt, eine Alternative darstellt.

© Pfizer

„Misfolded Protein“: Fehlgefaltete und aggregierte Transthyretin-Monomere.

thie im Stadium 1. In klinischen Studien wurde das Fortschreiten der neurologischen Verschlechterung signifikant gebremst. Es besteht Hoffnung, dass sich dadurch die Lebertransplantation hinauschieben lässt und dass Tafamidis für Patienten, für die eine Transplantation nicht in Betracht kommt, eine Alternative darstellt.

■ Dr. med. Angelika Bischoff
Quelle: European Media Briefing und Meet the Expert „TTR-FAP“, Berlin, Februar 2012 (Veranstalter: Pfizer)

Lang wirksames Anticholinergikum

Meilenstein in der COPD-Therapie

— Tiotropium (Spiriva®) feiert Geburtstag: Seit zehn Jahren ist das Anticholinergikum für die Therapie der chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD) zugelassen. In diesem Zeitraum hat es sich nicht nur innerhalb des COPD-Behandlungsregimes fest etabliert. Es hat auch in einer Reihe weiterer Untersuchungen immer wieder seinen Nutzen unter Beweis gestellt.

In der UPLIFT-(Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium-)Studie, die knapp 6000 Patienten über vier Jahre beobachtete, verbesserte sich nicht nur die Lungenfunktion signifikant. Auch die Lebensqualität der Patienten, gemessen anhand des SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), erhöhte sich. Darüber hinaus ging die Exa-

zationshäufigkeit pro Patientenjahr um 14% zurück.

Exazerbationsrisiko wird gesenkt

Die POET-COPD®-Studie zeigte bei etwa 7300 Patienten den Vorteil der einmal täglichen Tiotropium-Gabe gegenüber einer zweimal täglichen Salmeterol-Applikation im Hinblick auf Exazerbationen. Das lang wirksame Anticholinergikum verlängerte die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation signifikant mit einer Risikoreduktion um 17%. Das Risiko einer ersten schweren Exazerbation ging um 28% zurück. „Das spricht nicht gegen Salmeterol, sondern eher pro Tiotropium und rundet das Bild ab“, kommentierte Prof. Roland Buhl, Mainz.

Nun geht es auf zu neuen Ufern. In der Entwicklung befindet sich eine Fixkombination von Tiotropium mit dem lang wirksamen Betamimetikum Olodaterol, mit ersten vielversprechenden Ergebnissen. Auch eine Indikationserweiterung könnte ins Haus stehen: Das Potenzial von Tiotropium bei Asthma wird in einem umfangreichen Phase-III-Studienprogramm untersucht. Buhl zeigte sich zuversichtlich: „Es wird sich für die normale Asthmatherapie etablieren.“

■ Dr. Beate Fessler
Quelle: Fachpresse-Workshop „Spiriva: 10 Jahre Engagement für COPD“, 44. Bad Reichenhaller Kolloquium, Juni 2012 (Veranstalter: Boehringer Ingelheim)