

## Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)

### Tafamidis im frühen Krankheitsverlauf einsetzen

Die ATTR-CM, die sich hinter einer Herzinsuffizienz verbergen kann, geht mit hoher Morbidität und Mortalität einher [1]. Wegen der vielfältigen und unspezifischen kardialen Symptome wird die ATTR-CM häufig fehl- bzw. spät diagnostiziert, was auch deshalb ungünstig ist, da sie mittlerweile kausal behandelt werden kann [1, 2]. Mit Tafamidis 61 mg ist erstmals eine medikamentöse Therapie verfügbar, die die Mortalität und kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen reduzieren und der Abnahme der Lebensqualität entgegenwirken kann [2]. Eine verstärkte Aufmerksamkeit für die „Red Flags“ ist wichtig, um die ATTR-CM häufiger und möglichst früh zu erkennen und sie somit auch rechtzeitig zu behandeln. Eine zentrale Rolle bei der Diagnostik spielt die kardiale Bildgebung.

#### Impressum

„Amyloidose in der klinischen Praxis“  
Satellitensymposium anlässlich des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) online, 09. April 2021

**Berichterstattung:**  
Abdol A. Ameri, Weidenstetten

**Redaktion:**  
Sabine Jost

**Leitung Corporate Publishing:**  
Ulrike Hafner (verantwortlich)

**Report in „Der Kardiologe“**  
Band 15, Heft 3, Juni 2021

**Mit freundlicher Unterstützung der**  
Pfizer Pharma GmbH, Berlin

**Die Herausgeber der Zeitschrift**  
übernehmen keine Verantwortung  
für diese Rubrik.

**Springer Medizin Verlag GmbH**  
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin  
Geschäftsführer: Joachim Krieger,  
Fabian Kaufmann

**Die Springer Medizin Verlag GmbH**  
ist Teil der Fachverlagsgruppe  
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Einer ATTR-Amyloidose liegt eine Destabilisierung des tetrameren Transthyretin (TTR)-Proteins zugrunde [3]. Die Proteinmonomere denaturieren und lagern sich als Amyloidfibrillen in verschiedenen Kompartimenten und Organen ab. Betroffen sind vor allem das Herz (ATTR-CM) und das periphere Nervensystem (ATTR-PN). Die genaue Prävalenz der ATTR-CM ist nicht bekannt. Sie scheint häufiger zu sein als angenommen, ist aber noch oft unter- oder fehldiagnostiziert [1].

Die ATTR-CM kann als mutationsbedingte hereditäre Form (hATTR-CM) oder als altersbedingter Wildtyp (wtATTR-CM) auftreten. Der Wildtyp manifestiert sich vor allem bei Männern über 60 Jahren [4, 5]. Unbehandelt beträgt die mediane Überlebenszeit bei wtATTR-CM nach Diagnose 3,6 Jahre [6].

Die Amyloidfibrillen führen zu einer biventrikulären Wandverdickung und diastolischer Dysfunktion mit restriktivem Füllungsmuster im fortgeschrittenen Stadium und klinisch zu einer Herzinsuffizienz [7].

#### Variables Symptomspektrum der ATTR-CM

„Eine Vergrößerung der Ventrikelwanddicke kann durch unterschiedliche Mechanismen zustande kommen und unterschiedliche Ursachen haben, sodass wir keine universelle Therapie einsetzen können“, berichtete PD Dr. Daniel Messroghli, Oberarzt Schwere Herzinsuffizienz / Kardiomyopathien, Deutsches Herzen-

trum Berlin. Deshalb sei eine sorgfältige differenzialdiagnostische Abklärung grundlegend. Einige Symptome können als „Red Flags“ zum Verdacht auf eine ATTR-CM führen (Tabelle) [7–9], der dann diagnostisch abgeklärt werden muss.

#### Die frühe Diagnose zählt

Bereits die Anamnese könne erste Hinweise auf eine ATTR-CM ergeben, berichtete Prof. Dr. Roman Pfister, Oberarzt Herzzentrum, Uniklinik Köln. Da es sich bei der ATTR-Amyloidose um eine Multisystemerkrankung handelt, sollte auch auf extrakardiale Manifestationen geachtet werden, wie

- lumbale Spinalkanalstenosen,
- ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom,
- Bizepssehnenrupturen
- und Polyneuropathien [7, 8].

Der Schlüssel zur nichtinvasiven Diagnosestellung der ATTR-CM

ist die multimodale Bildgebung zunächst mittels Echokardiographie und bei entsprechenden Hinweisen auf eine ATTR-CM mittels Kardio-Magnetresonanztomographie. Zur weiterführenden Diagnostik kann die Skelettszintigraphie eingesetzt werden. Typischerweise zeigt sich bei der ATTR-CM im Herzecho eine verdickte Herzwand ( $\geq 12$  mm) [7]. Da die ATTR-Amyloid-Ablagerungen auch das Vorhofseptum und die Klappen betreffen können, zeigt sich auch hier häufig eine Verdickung [9]. „Wenn ein klinischer oder bildmorphologischer Verdacht auf eine kardiale Amyloidose besteht, ist die Erkrankung meist schon weit fortgeschritten“, gab Pfister zu bedenken. „Da diese strukturellen Veränderungen stark mit dem Ausmaß der Amyloidablagerung korrelieren, sind sie für eine Früherkennung von Patienten mit ATTR-CM nicht geeignet.“

**Tabelle:** Red Flags der ATTR-CM

#### Anamnese

- Karpaltunnelsyndrom (ggf. beidseits)
- Spinalkanalstenose
- Dyspnoe, Ödeme
- Bizepssehnenruptur
- Sensomotorische Polyneuropathie
- Nichtansprechen auf/Intoleranz der Standardmedikation der Herzinsuffizienz

#### Kardiologische Untersuchung

- Herzwandverdickung  $\geq 12$  mm in der Echokardiographie
- relative Niedervoltage im EKG
- Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)

#### Labor

- Deutliche Erhöhung des NT-proBNP

NT-proBNP=N-terminal pro-Brain natriuretic Peptide; modifiziert nach [7–9]

### Skelettszintigraphie kann Myokardbiopsie ersetzen

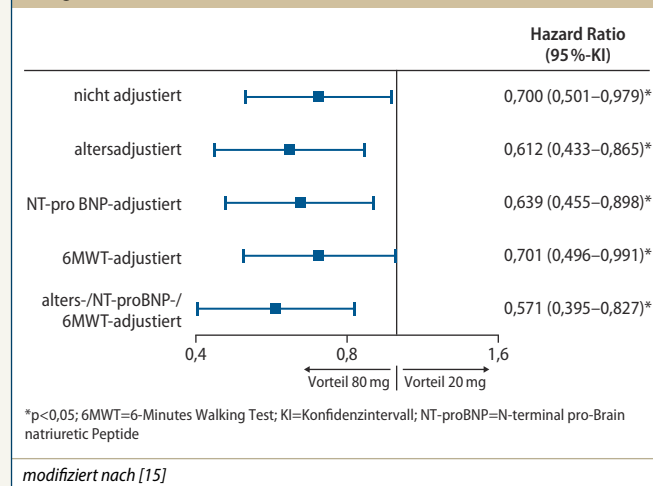
Ein nichtinvasives, breit verfügbares diagnostisches Verfahren, mit dem die ATTR-CM diagnostiziert werden kann, ist die Skelettszintigraphie mit den radioaktiven Tracern  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD/ $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP, berichtete Prof. Dr. Christoph Rischpler, Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen. Bei der ATTR-CM reichern sich diese Tracer im Myokard an. Der Perugini-Score ermöglicht dann eine semiquantitative visuelle Beurteilung der Traceranreicherung, in Relation zur Anreicherung in den Knochen [10]. Eine multizentrische Studie bei Patienten mit Verdacht auf eine kardiale Amyloidose ergab: Bei einem Perugini-Score von 2 (Tracer-Anreicherung im Myokard in etwa auf dem Niveau der Rippen-Anreicherung) oder einem Score von 3 (deutlich stärkere Tracer-Anreicherung im Myokard als in den Rippen) und Ausschluss einer AL-Amyloidose betrug die Sensitivität 74 % und die Spezifität für eine kardiale ATTR-CM 100 % [11].

Eine endomyokardiale Biopsie lasse sich durch das nuklearmedizinische Standardverfahren vermeiden, wenn zuvor eine monoklonale Gammopathie/AL-Amyloidose ausgeschlossen wurde, so Rischpler. Entscheidend sei neben dem richtigen Tracer vor allem, dass Kardiologe und Nuklearmediziner eng zusammenarbeiten. Praktische Vorteile der Skelettszintigraphie sind laut Rischpler die breite Verfügbarkeit und einfache Anwendung, die keine spezielle Vorbereitung des Patienten erfordert.

### Erfahrungen aus der kardiologischen Praxis

In der kardiologischen Praxis sei die Diagnose der ATTR-CM aufgrund der heterogenen Patientengruppe nicht so häufig wie in einer Herzinsuffizienz-Spezialambulanz, so Dr. Miriam Keller, Kardiologie-Zentrum München. „Umso wichtiger ist es, dass wir dieses Krankheitsbild nicht

**Abb. 1** Reduktion der Gesamtmortalität unter Tafamidis-Meglumin, kombinierte Analyse der Studie ATTR-ACT und deren Verlängerung (Long-Term Extension)



übersehen.“ Um ATTR-CM-Patienten frühzeitig zu identifizieren, sei eine möglichst frühe Zuweisung zur kardiologischen Diagnostik aufgrund typischer „Red Flags“ seitens anderer Fachdisziplinen – Neurologie, Orthopädie, Nuklear- und Allgemeinmedizin – relevant. Meist handelt es sich bei der ATTR-CM jedoch um einen echokardiographischen Zufallsbefund oder der Patient fällt durch Symptome der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe und Ödeme auf. Bei der Diagnose der ATTR-CM setzt Keller auf die Darstellung des Herzens mittels Skelettszintigraphie.

„Bei sicher nachgewiesener ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie besteht die Möglichkeit, eine Behandlung mit Tafamidis einzuleiten. Wichtig ist es, die Therapie so früh wie möglich zu beginnen“, betonte Keller.

### Tafamidis 61 mg – erste kausale Therapie der ATTR-CM

Tafamidis 61 mg (Vyndaqel®) ist die erste und bislang einzige medikamentöse Therapieoption für erwachsene Patienten mit wtATTR-CM oder hATTR-CM [2]. Die einmal täglich oral einzunehmende Substanz stabilisiert das TTR-Tetramer und verlangsamt die Spaltung in Monomere, den geschwindigkeitsbestimmen-

den Schritt im amyloidogenen Prozess [2]. Tafamidis-Meglumin 20 mg ist seit 2011 zur Behandlung der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [12].

In der für die ATTR-CM zulassungsrelevanten Phase-III-Studie ATTR-ACT erhielten 441 Patienten mit wtATTR-CM (n=335) oder hATTR-CM (n=106) über 30 Monate entweder Tafamidis-Meglumin 80 mg (dosisäquivalent zu Tafamidis freie Säure 61 mg), Tafamidis-Meglumin 20 mg oder Placebo [13, 14]. Beide Verumarme wurden gemeinsam ausgewertet: Tafamidis-Meglumin reduzierte im Vergleich mit Placebo die Gesamtmortalität signifikant um 30 % (p=0,0259) und die kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen um 32 % (p<0,0001) [13]. Der Überlebensvorteil gegenüber Placebo zeigte sich etwa 18 Monate nach Behandlungsbeginn. Auch die Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, beurteilt mit dem 6-Minuten-Gehtest, und der Lebensqualität wurde verringert (p<0,0001 vs. Placebo) – das war bereits nach sechs Monaten nachweisbar [13]. Prof. Dr. Carsten Tschöpe, Leiter

Bereich Kardiomyopathien, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie/CVK, Charité – Universitätsmedizin Berlin, betonte: „Der schnell eintretende Effekt hinsichtlich Lebensqualität und Funktionsfähigkeit ist für diese älteren Patienten außerordentlich wichtig.“ Eine Langzeit-Extensionsstudie (Long-Term Extension, LTE) verglich die relative Wirksamkeit der beiden Wirkstoffdosen Tafamidis-Meglumin 80 mg und Tafamidis-Meglumin 20 mg [15]. Die kombinierte Analyse der ATTR-ACT-Studie und der LTE ergab einen signifikanten Überlebensvorteil durch Tafamidis-Meglumin 80 mg gegenüber 20 mg bei einer relativen Reduktion des Sterberisikos um 30 % (p=0,0374) [15]. Nach Adjustierung um die Kovariaten Alter, Ausgangswert des NT-proBNP sowie der 6-Minuten-Gehteststrecke stieg die Risikoreduktion von 80 mg Tafamidis-Meglumin gegenüber 20 mg auf 43 % (**Abb. 1**). Die Verträglichkeit von Tafamidis war gut, das Sicherheitsprofil war mit Placebo vergleichbar [13, 15].

### Literatur

- Maurer A et al., Circulation 2017, 135:1357–1377
- Fachinformation Vyndaqel® 61 mg; aktueller Stand
- Sekijima Y et al., Curr Pharm Des 2008, 14:3219–3230
- González-López E et al., Eur Heart J 2015, 36:2585–25943
- Ruberg FL et al., J Am Coll Cardiol 2019, 73:2872–2892
- Grogan M et al., J Am Coll Cardiol 2016, 86:1014–1020
- Donelly J, Hanna M, Cleve Clin J Med 2017, 84 (12 Suppl 3):12–26
- Witteles RM et al., JACC Heart Fail 2019, 7:709–716
- Maurer MS et al., Circ Heart Fail 2019, 12:e0006075
- Perugini E et al., J Am Coll Cardiol 2005, 6:1076–1084
- Gillmore JD et al., Circulation 2016, 133:2404–2412
- Fachinformation Vyndaqel® 20 mg, aktueller Stand
- Maurer MS et al., N Engl J Med 2018, 379:1007–1016
- Lockwood PA et al., Clin Pharmacol Drug Development 2020, 9:849–854
- Damy T et al., Eur J Heart Fail 2021, 23:277–285