Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Die Transthyretin-Amyloidose – Update 2019 // Transthyretin amyloidosis – update 2019

Kaufmann CC, Hennenberg J
Bonderman D, Kriz R, Koch J
Huber K, Jäger B

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2019; 26 (5-6), 112-116

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science
Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des Journals für Kardiologie

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Die Transthyretin-Amyloidose – Update 2019

C. C. Kaufmann[1], J. Hennenberg[2], D. Bonderman[2], R. Kriz[1], J. Koch[1], K. Huber[1, 3], B. Jäger[1]

Kurzfassung: Die Transthyretin- (ATTR-) Amyloidose ist eine unterdiagnostizierte Erkrankung und wichtige Differentialdiagnose in der Abklärung chronischer Kardiomyopathien. Pathophysiologisch kommt es zu einer Ablagerung abnorm gefalteter Amyloid-Fibrillen im extrazellulären Raum. Unterschieden werden die „wild-type" und die autosomal dominant vererbte, hereditäre Form der ATTR-Amyloidose.

Häufig kommt es zu einem gemeinsamen Auftreten kardialer und neurologischer Symptome. Die Modalitäten zur diagnostischen Abklärung der ATTR-Amyloidose haben sich in den vergangenen Jahren drastisch verbessert. Auch in Bezug auf die Therapie liegen seit diesem Jahr erstmalig vielversprechende kardiovaskuläre Endpunkt-Daten vor. Entsprechend ist die Indikation zu einem strukturierten Screening zur Erkennung einer ATTR-Amyloidose bei Patienten mit typischen Merkmalen gegeben.

Schlüsselwörter: „Wild-type"-Amyloidose, hereditäre Amyloidose, Transthyretin, chronische Herzinsuffizienz

Abstract: Transthyretin amyloidosis – update 2019. Transthyretin (ATTR) amyloidosis is an underdiagnosed condition and important differential diagnosis in the work up of chromic cardiomyopathies. Pathophysiologically, it is defined by the deposition of misfolded amyloid fibrils into the extracellular space. The main forms of ATTR-amyloidosis include the autosomal dominant transmitted, hereditary form, and the wild-type ATTR-amyloidosis.

Cardiological and neurological symptoms frequently co-exist in ATTR-amyloidosis. Modalities for the diagnostic evaluation of ATTR-amyloidosis have improved significantly over the years. Promising cardiovascular endpoint data for the treatment of ATTR-amyloidosis have been published recently. Structural screening for ATTR-amyloidosis in patients with typical signs is therefore warranted. **J Kardiol 2019; 26 (5–6): 112–6.**

Key words: wild-type amyloidosis, hereditary amyloidosis, transthyretin, chronic heart failure

Einleitung

Pathophysiologisch kommt es bei Amyloidose zu einer Ablagerung abnorm gefalteter Proteine, sogenannter Amyloid-Fibrillen, im extrazellulären Raum. Je nach Organbefall kann das zu einer systemischen oder lokalisierten Manifestation der Amyloidose führen. Unter den primär kardialen Manifestationsformen der Amyloidose werden die Leichtketten- (AL-) Amyloidose und die Transthyretin- (ATTR-) Amyloidose unterschieden. Rezent publizierte Daten zur Therapie der ATTR-Amyloidose geben Anlass zu einer neuen Therapieoption, die den Verlauf der Erkrankung sehr positiv beeinflussen kann. Die Voraussetzung dafür ist aber das sichere Erkennen einer ATTR-Amyloidose durch ein strukturiertes Screening von Patienten mit typischen klinischen Merkmalen. Der folgende Artikel stellt einen praxisrelevanten Überblick über Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie der kardialen ATTR-Amyloidose dar.

Pathophysiologie und Epidemiologie

Die kardiale ATTR-Amyloidose wird in die „wild-type" (senile ATTR-Amyloidose) und die autosomal dominant vererbte, hereditäre Form (familiäre ATTR-Amyloidose) unterteilt. Bei der hereditären ATTR-Amyloidose kommt es, anders als bei der „Wild-type"-Amyloidose, zu einer Mutation des Transthyretin-Gens. Dazu sind derzeit über 100 verschiedene krankheitsauslösende Mutationen bekannt. Transthyretin ist ein Transportprotein, das primär in der Leber synthetisiert wird und im Krankheitsfall im gesamten Körper abgelagert werden kann. Bei der ATTR-Amyloidose kommt es immer, jedoch nicht ausschließlich, zu einer myokardialen Ablagerung [1].

Während eine definitive Aussage zur Prävalenz der ATTR-Amyloidose aufgrund der begrenzten Datenlage zurzeit nur bedingt möglich ist, wurde die Krankheit in den vergangenen Jahren deutlich häufiger als früher diagnostiziert, was auf eine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen ist. Prävalenzraten sind bis zu 13 % bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener systolischer Funktion (HFpEF) und gleichzeitiger Linksventrikelhypertrophie [2], sie betragen bis zu 16 % bei Patienten mit hochgradig kalzifizierter Aortenklappe vor TAVI (Transkatheter-Aortenklappenimplantation) [3] und wurden in bis zu 5 % bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie beschrieben [4].

Obwohl die Prognose der ATTR-Amyloidose verglichen zur AL-Amyloidose günstiger ist, handelt es sich dennoch um eine schwerwiegende Erkrankung mit hoher Sterblichkeit und einer medianen Überlebensrate von etwa 4 Jahren ab Diagnosestellung. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die zugrunde liegende Mutation der hereditären Amyloidose von prognostischer Bedeutung ist [5].

Klinisches Erscheinungsbild

Die typischen Charakteristika der beiden Formen der ATTR-Amyloidose sind in Abbildung 1 dargestellt. Das Auftreten der Amyloidose ist mannigfaltig, Patienten sind häufig erst im hohen Alter symptomatisch, können aber auch asymp-

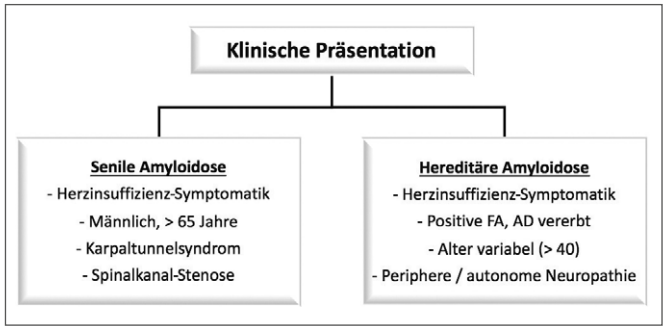

Abbildung 1: Charakteristische klinische Präsentation der ATTR-Amyloidose-Subtypen. © C. C. Kaufmann
FA = Familienanamnese; AD = autosomal dominant

Eingelangt und angenommen am 12. Februar 2019

Aus der [1]3. Medizinischen Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital; der [2]Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien und der [3]Sigmund-Freud-Universität, Medizinische Fakultät, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Christoph Clemens Kaufmann, 3. Medizinische Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, Montleartstraße 37a, A-1160 Wien; E-Mail: Christoph.Kaufmann@wienkav.at

tomatisch bleiben. Die Kombination von typischen klinischen Merkmalen und diagnostischen Auffälligkeiten sollte Anlass zum Einleiten weiterführender diagnostischer Schritte geben.

Im Rahmen der hereditären Amyloidose kommt es häufig zu einem gleichzeitigen Auftreten von kardialen und neurologischen Symptomen, die in ihrer Ausprägung von der zugrunde liegenden Mutation abhängen: Das Vorliegen einer distal beginnenden, armbetonten und alle Qualitäten betreffenden peripheren Neuropathie oder einer autonomen Neuropathie mit einer unerklärten Linksventrikelhypertrophie (LVH), aber auch bereits einer diastolischen Dysfunktion, sind signifikante Hinweise für eine hereditäre Amyloidose und sollten unbedingt eine weiterführende Abklärung nach sich ziehen [4].

Die „Wild-type"-Amyloidose ist durch ein nahezu ausschließlich kardiales Erscheinungsbild im Sinne einer chronischen Herzinsuffizienz gekennzeichnet. Bei den betroffenen Patienten handelt es sich in über 90 % der Fälle um Männer in höherem Alter. Bei 30–50 % der Patienten mit seniler Amyloidose ist ein Karpaltunnelsyndrom anamnestisch vorbekannt [6].

Zusätzlich kommt es im Krankheitsverlauf beider ATTR-Amyloidose-Subtypen oftmals zu progressiven Störungen des Reizleitungssystems mit höhergradigen AV-Blockierungen und zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen (meistens Vorhofflimmern) [7, 8].

Diagnosestrategien

Der histologische Nachweis der Amyloidose galt lange Zeit als einziges diagnostisches Mittel. Durch die Fortschritte der kardialen Magnetresonanztomographie und insbesondere der Knochenszintigraphie mit typischen ATTR-Amyloidose-Mustern kann die Diagnose der ATTR-Amyloidose heutzutage auch ohne Biopsie gestellt werden [9]. Die derzeit relevanten diagnostischen Modalitäten bei Verdacht auf ATTR-Amyloidose werden in Abbildung 2 dargestellt.

Echokardiographisch zeigt sich bei Patienten mit ATTR-Amyloidose typischerweise eine symmetrische Wandverdickung des linken Ventrikels, des intraventrikulären Septums und der Herzklappen sowie ein granuläres Funkeln des Myokards [10]. Obwohl es keinen klar definierten Cut-off-Wert zum Ausmaß der Linksventrikelhypertrophie gibt, handelt es sich zumeist um eine durchschnittliche linksventrikuläre Wanddicke von ≥ 12–15 mm. Die Wandveränderungen sind jedoch nicht nur auf den linken Ventrikel beschränkt, sondern betreffen im Sinne einer Systemerkrankung häufig auch den rechten Ventrikel. Die eingeschränkte Compliance des linken Ventrikels führt initial zu einer diastolischen Funktionsstörung, die durch die fortschreitende Ablagerung von Amyloid bis hin zu einer restriktiven Kardiomyopathie mit deutlich eingeschränkter LVEF führen kann. In der Folge kann sich eine Dilatation des Vorhofs ausbilden, die sowohl durch die restriktionsbedingte Druckbelastung als auch durch die Amyloid-Infiltration des atrialen Myokards bedingt ist [11]. Häufig ist auch ein apikales longitudinales „Strain"-Muster vorhanden, welches durch zweidimensionales „Speckle Tracking" erfasst werden kann. Durch die vermehrte Ablagerung von Amyloid in den basalen Segmenten des linken Ventrikels kommt es zu dem typischen, apikalen „Sparing" [12].

Bei etwa einem Drittel der Patienten mit ATTR-Amyloidose kommt es zu pathologischen EKG-Veränderungen im Sinne einer peripheren Niedervoltage (QRS-Amplitude < 0,5 mV in den Extremitätenableitungen) oder eines Pseudoinfarkt-Musters (Q-Zacken ohne Infarktanamnese), die jeweils als typische Veränderungen im Rahmen der kardialen Amyloidose gelten [13] (Abb. 3).

Der Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) in der Abklärung von Patienten mit Verdacht auf ATTR-Amyloidose ist nicht nur durch ihre diagnostische Sensitivität, sondern auch durch die Möglichkeit des Ausschließens relevanter Differentialdiagnosen bedingt. Neben der hochauflösenden Darstellung des Myokards finden sich typische Gadolinium-Verteilungsmuster mit einer zumeist transmuralen Anfärbung (Abb. 4). Zusätzlich ist die Bestimmung der extrazellulären Volumsfraktion mittels MRT-Mapping möglich, ein Parameter, der sowohl von diagnostischer als auch prognostischer Relevanz ist, da er die Amyloid-Belastung des Myokards quantifiziert [14, 15].

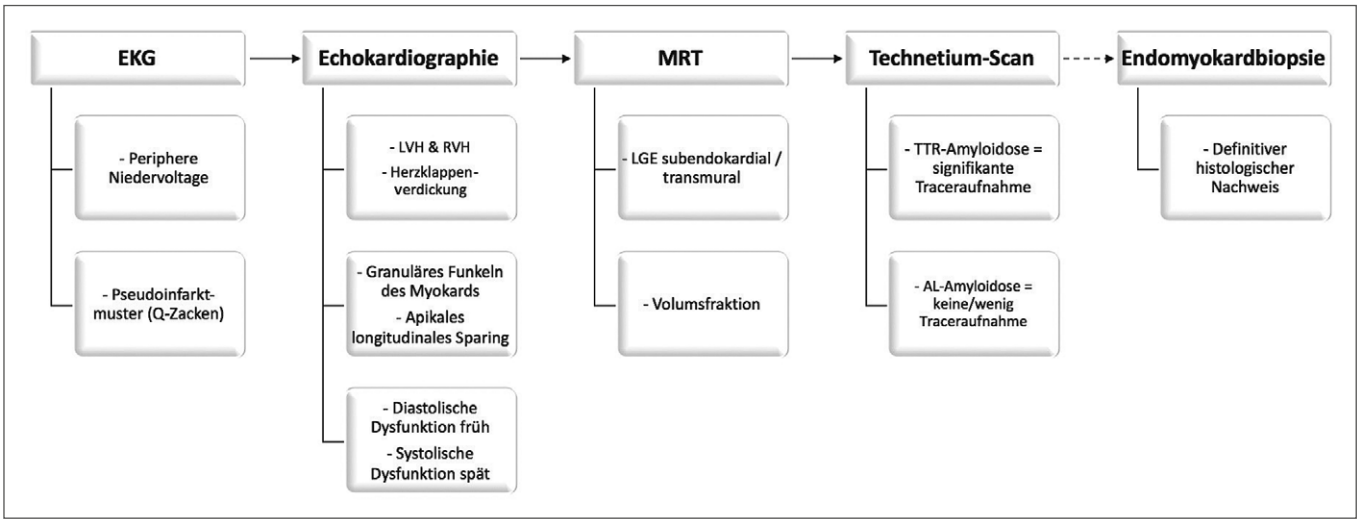

Abbildung 2: Diagnostische Kriterien der ATTR-Amyloidose. © C. C. Kaufmann
EKG = Elektrokardiogramm; MRT = Magnetresonanztomographie; LVH = Linksventrikelhypertrophie; RVH = Rechtsventrikelhypertrophie; LGE = Late Gadolinium Enhancement; ATTR = Amyloid-Transthretin; AL= Leichtketten.

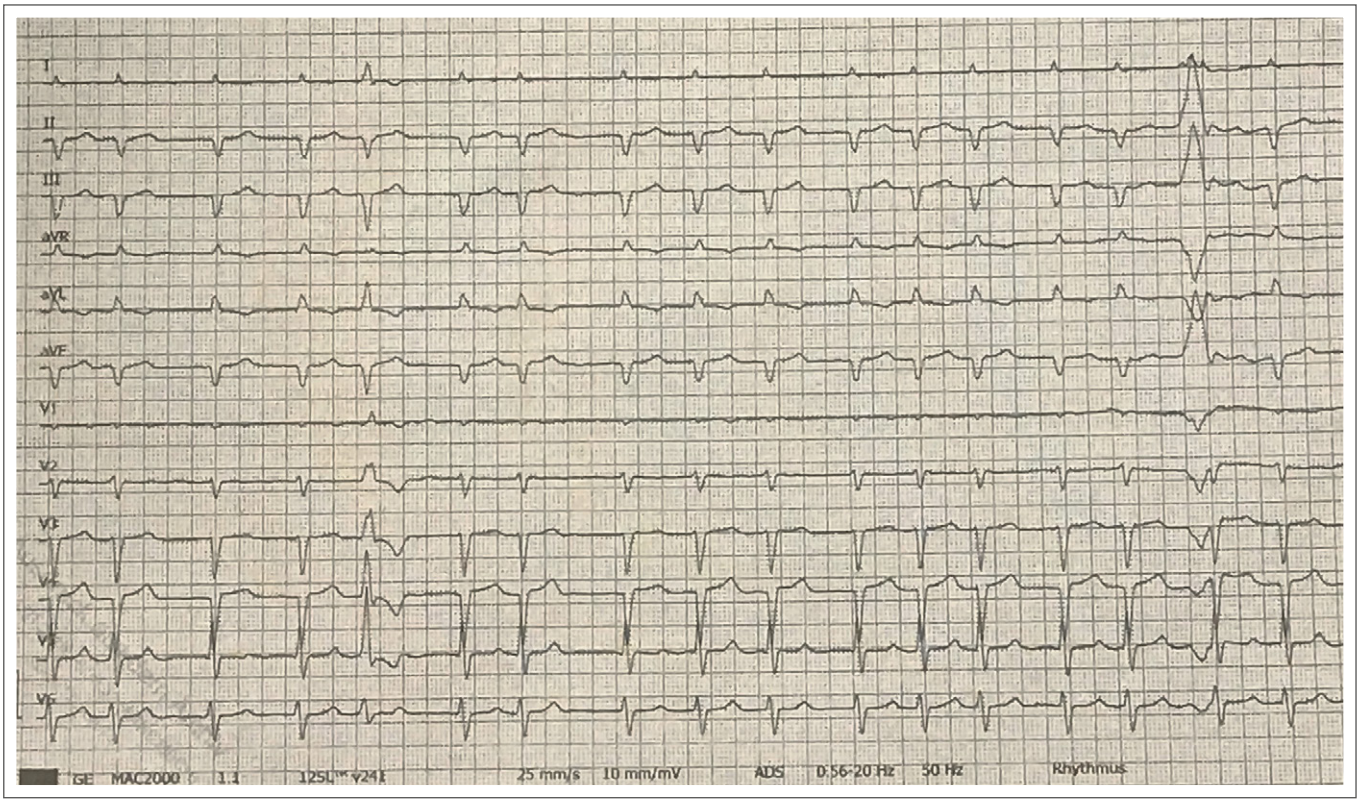

Abbildung 3: Amyloidose-EKG. Typisches Pseudoinfarktmuster mit Q-Zacken in II, III, avF und über der Vorderwand ohne Infarktanamnese; periphere Niedervoltage.

Die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc-DPD (Technetium Diphosphat) oder ^{99m}Tc-PYP (Technetium Pyrophosphat) erlaubt eine sichere Differenzierung einer AL-Amyloidose von der ATTR-Amyloidose. Die Menge der myokardialen Tracer-Aufnahme wird auf einer Skala von 1–3 bewertet (0 = keine Aufnahme, 1 = geringe Aufnahme, 2 = moderate Aufnahme, 3 = starke Aufnahme). Die ATTR-Amyloidose ist durch eine signifikante myokardiale Tracer-Aufnahme (Skala 2–3) gekennzeichnet (Abb. 5). Diese nicht-invasive, risikoarme Untersuchung erlaubt eine sehr gute Vorhersage mit hoher Sensitivität und Spezifität. Das Fehlen einer für die AL-Amyloidose typischen monoklonalen Gammopathie erhöht den prädiktiven Wert für das Vorliegen einer ATTR-Amyloidose zusätzlich [9, 16, 17].

Bei nachgewiesener ATTR-Amyloidose sollte mittels genetischer Tests eine etwaige Mutation des Amyloid-Gens bestimmt

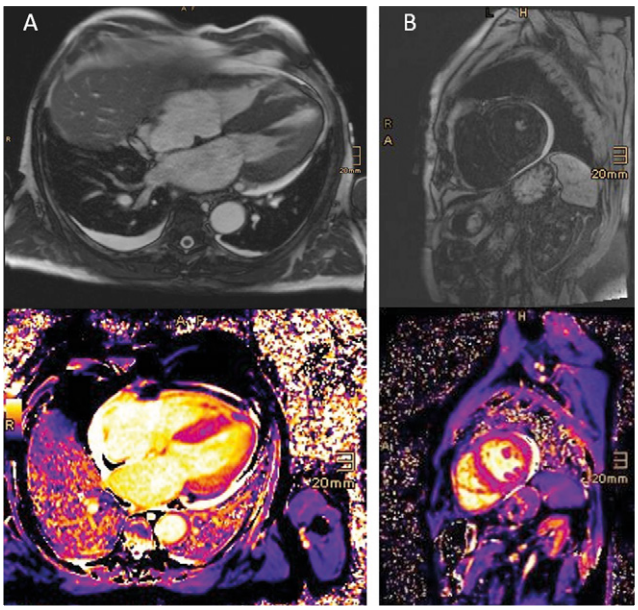

Abbildung 4: Amyloidose-MRT. Mittelgradig vergrößerter linker Ventrikel mit höhergradiger Hypertrophie; hypertrophierter rechter Ventrikel; stark dilatierte Vorhöfe; diffuse Kontrastmittelanreicherung im gesamten Myokard (positives Late Enhancement); in der Transversal- **(A)** und Sagittalebene **(B)**.

Abbildung 5: Amyloidose-Skelett-Szintigraphie. Homogene Anreicherung des Tracers im Myokard, vereinbar mit dem Vorliegen einer ATTR-Amyloidose

werden. Wenn nach strukturierter nicht-invasiver Abklärung keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, gilt der histologische Amyloid-Nachweis weiterhin als diagnostisches Mittel der Wahl. Die endomyokardiale Biopsie ist die diagnostische Maßnahme mit der höchsten Treffsicherheitsrate, allerdings auch mit einem gewissen Risiko für den Patienten behaftet [18].

Neue therapeutische Optionen

Neben der symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz steht das Behandeln der Grunderkrankung im Vordergrund.

Bei Patienten mit hereditärer Amyloidose sollte eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden. Die Transplantation führt in der Theorie zu einem Sistieren der Produktion des mutierten Transthyretins und daher auch zu einer Limitierung der Krankheitsprogredienz. Leider kommt es trotz erfolgreicher Transplantation in einigen Fällen zu einer weiteren Progredienz der Erkrankung.

Da die hereditäre ATTR-Amyloidose zum Zeitpunkt der Diagnose meist fortgeschritten und mit einer bereits ausgeprägten infiltrativen Kardiomyopathie assoziiert ist, stellt sich häufig auch die Indikation zu einer zusätzlichen Herztransplantation. Die kombinierte Transplantation von Leber und Herz ist ein Hochrisikoeingriff und kann vielen Patienten nicht angeboten werden. Patienten mit seniler ATTR-Amyloidose, der pathophysiologisch keine Mutation des Transthyretin-Gens zugrunde liegt, kommen für eine Transplantation nicht in Frage. In Anbetracht der zahlreichen Limitierungen, die die Indikation zur Transplantation mit sich bringen, sind die rezent publizierten Daten zu einer wirkungsvollen medikamentösen Behandlung der ATTR-Amyloidose von besonderer Relevanz [19, 20].

Die rezent publizierte internationale, multizentrische ATTR-ACT-Studie („Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy") untersuchte bei Patienten mit ATTR-Amyloidose die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz Tafamidis, einem Transthyretin-Binder. Mehr als 400 Patienten wurden in Studienarmen zu 80 mg Tafamidis, 20 mg Tafamidis oder Placebo mit einer Therapiedauer von 30 Monaten randomisiert. Es zeigte sich eine signifikante Mortalitätsreduktion um 30 % sowie eine signifikante Verminderung der Rate an kardiovaskulären Hospitalisierungen (um 32 %) in beiden Studienarmen, welche Tafamidis erhielten. Nur bei Patienten in einem NYHA-Stadium III oder höher zu Beginn des Studieneinschlusses kam es zu keiner Reduktion der Hospitalisierungsrate, was auf eine bessere Wirkung von Tafamidis in einem früheren Krankheitsstadium hinweist. Tafamidis gilt als gut verträglich [21]. Die Substanz wurde bisher unter dem Handelsnamen Vyndaqel® zur Therapie der ATTR-Polyneuropathie eingesetzt [22].

Zukünftige Therapieoptionen

Ein vielversprechender therapeutischer Ansatz in der Behandlung von Patienten mit hereditärer Amyloidose liegt in der spezifischen Hemmung der hepatischen Transthyretin-Synthese. Zwei Vertreter der Inhibitoren der Transthyretin-Synthese, das intravenös zu applizierende Patisiran sowie das subkutan zu injizierende Inotersen, wurden zuletzt in zwei randomisierten klinischen Studien untersucht („Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis" [23] und „Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis" [24]). Beide Substanzen waren mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität assoziiert. Aussagekräftige kardiovaskuläre Endpunkt-Daten sind zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht verfügbar [23, 24].

Zusammenfassung

Aufgrund der verbesserten Therapieoptionen ist die Früherkennung einer kardialen ATTR-Amyloidose von großer Bedeutung. Es werden primär zwei kardiale Manifestationsformen unterschieden: die hereditäre ATTR-Amyloidose und die „Wild-type"-ATTR-Amyloidose, wobei erstere besser therapierbar ist, wenn sie in einem frühen Stadium diagnostiziert wird. Die Diagnose beziehungsweise der Verdacht des Vorliegens einer ATTR-Amyloidose ist mittels MRT und Knochenszintigraphie möglich, eine Gendiagnostik zur Definition der zugrunde liegenden Mutation und eine bioptische Absicherung bei unklarer Diagnose sollten folgen. In Anbetracht der vielversprechenden Studiendaten zur medikamentösen Therapie mit dem Transthyretin-Binder Tafamidis sollten Patienten mit ungeklärter Kardiomyopathie (biventrikulärer Hypertrophie) einem Screening zur Erkennung einer ATTR-Amyloidose unterzogen werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Trends Cardiovasc Med 2018; 28: 10–21.

2. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2015; 36: 2585–94.

3. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J 2017; 38: 2879–87.

4. Damy T, Costes B, Hagège AA, Donal E, Eicher JC, 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.

5. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. Eur Heart J 2018; 39: 2799–806.

6. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. J Am Heart Assoc 2013; 2: e000098.

7. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. Am J Med 1977; 62: 677–86.

8. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. Amyloid 2015; 22: 147–55.

9. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation 2016; 133: 2404–12.

10. Damy T, Maurer MS, Rapezzi C, Planté-Bordeneuve V, Karayal ON, et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. Open Heart 2016; 3: e000289.

11. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Taylor CL, Kyle RA, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1135–41.

12. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Heart 2012; 98: 1442–8.

13. Cheng Z, Zhu K, Tian Z, Zhao D, Cui Q, Fang Q. The Findings of Electrocardiography in Patients with Cardiac Amyloidosis. Ann Noninvasive Electrocardiol 2013; 18: 157–62.

14. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 466–77.

15. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SDJ, Rowczenio D, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging 2014; 7:133–42.

16. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging 2011; 4: 659–70.

17. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. JAMA Cardiol 2016; 1: 880–9.

18. Ardehali H, Qasim A, Cappola T, Howard D, Hruban R, et al. Endomyocardial biopsy plays a role in diagnosing patients with unexplained cardiomyopathy. Am Heart J 2004; 147: 919–23.

19. Raichlin E, Daly RC, Rosen CB, McGregor CG, Charlton MR, et al .Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. Transplantation 2009; 88: 219–25.

20. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, Bergethon P, Lewis D, Falk RH. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. Transplantation 1997; 64: 74–80.

21. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1007–16.

22. Fachinformation Vyndaqel. http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=2463 (zuletzt gesehen: 13.02.2019)

23. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379: 11–21.

24. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379: 22–31.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

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**