

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Aktuelles: Diagnosis and treatment
of cardiac amyloidosis: an
interdisciplinary consensus
statement Bonderman D, Pölzl G
Ablasser K, Agis H, Aschauer S, et
al.**

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2021; 28

(7-8), 261-264

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



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,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement

Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, Agis H, Aschauer S, et al.

Wien Klin Wochenschr 2020; 132: 742–61.

Zusammengefasst von F. Duca und A. Kammerlander

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Hintergrund

Die kardiale Amyloidose (KA) galt bisher als sehr seltene Erkrankung. Diese Ansicht musste jedoch im Laufe der letzten Dekade auf Basis neuer Studien revidiert werden. So konnte gezeigt werden, dass beinahe 15 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Linksherzfunktion, 13 % aller Patienten die für eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation evaluiert werden und ca. 25 % der über 85-Jährigen an einer KA erkrankt sind [1–3].

Vor dem Hintergrund einer immer älter werdenden Gesellschaft und aufgrund der Tatsache, dass die KA eine sehr stark altersassoziierte Erkrankung darstellt, wird in den kommenden Jahren eine immer größere Anzahl an Ärzten mit der Diagnostik und Therapie dieser Patienten konfrontiert sein. Zusätzlich zur epidemiologischen Entwicklung der letzten Jahre wurde der KA in den vergangenen 2 Jahren vor allem durch die Zulassung neuer spezifischer Therapien eine deutlich gesteigerte Aufmerksamkeit zuteil.

Aufgrund dieser Entwicklungen erfolgte in der *Wiener Klinischen Wochenschrift* im Jahr 2020 die Publikation des 1. Österreichischen Konsensuspapiers über Diagnose und Behandlung der KA (Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis: An Interdisciplinary consensus statement) [4]. Die folgende Zusammenfassung soll einen Überblick über die wichtigsten Kernaussagen der oben genannten Publikation geben.

Pathophysiologie der kardialen Amyloidose

Pathophysiologisch fußt die KA auf der Ablagerung von fehlgefalteten Proteinen (Amyloid) im myokardialen Extrazellu-

Tabelle 1: „Red flags“ einer kardialen Amyloidose. Aus [4], open access.

Reduction in longitudinal strain with apical sparing (cherry on the top)
Discrepancy between left ventricular wall thickness and lack of left ventricular hypertrophy on electrocardiogram
Atrioventricular block with hypertrophic phenotype
Echocardiographic hypertrophic phenotype with associated infiltrative features, including increased thickness of atrioventricular valves, interatrial septum, and right ventricular free wall
Marked extracellular volume expansion and/or diffuse late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance tomography
Symptoms of polyneuropathy and/or dysautonomia
History of unilateral or bilateral carpal tunnel syndrome
Mild increase in troponin levels on repeated occasions

larraum. Kardiologisch relevant sind von den bisher bekannten Amyloidosen jedoch nur zwei: die Leichtketten- (AL-) und die Transthyretin- (ATTR-) Amyloidose.

Die AL-Amyloidose entsteht durch die Ablagerung von fehlgefalteten freien Leichtketten, welche von einem Plasmazellklon produziert werden. Die ATTR-Amyloidose wird in eine genetisch bedingte (ATTRv- [v steht für „variant“]) und eine Wild-type-ATTR- (ATTRwt-) Form unterteilt. Bei der ATTRv wird durch eine Punktmutation im TTR-Gen bereits fehlgefaltetes Protein produziert, wohingegen es bei der ATTRwt erst nach der Proteintranskription zur Amyloidentstehung kommt.

Durch die Amyloidablagerung kommt es zur myokardialen Hypertrophie und Versteifung, welche schließlich in eine Herzinsuffizienz mündet.

Diagnose

Klinische Präsentation

Klinisch präsentieren sich die meisten KA-Patienten in erster Linie mit Symptomen und Zeichen einer Herzinsuffizienz. Da auch noch bei jüngeren

Kollegen die KA im Studium als Rarität unterrichtet wurde, werden typische klinische Zeichen oft spät oder gar nicht erkannt. Dazu gehören etwa das Vorliegen von Belastungsdyspnoe gemeinsam mit – oft beidseitigen – Karpaltunnelsyndrom, eine Polyneuropathie, eine deutliche Hypertrophie im Herzultraschall ohne Zeichen einer Linksherzhypertrophie im EKG und erhöhte Troponin-Werte ohne fassbare Ursache. Tabelle 1 führt klassische „red flags“ an. Sehr häufig liegt eine Kombination der oben genannten Merkmale vor, die an eine KA denken lassen sollten.

Diagnose-Algorithmus

Da die TTR- und AL-Amyloidose die bei Weitem häufigsten Formen darstellen, zielen die empfohlenen Diagnose-Algorithmen auf den Nachweis bzw. Ausschluss dieser zwei Formen ab. Abbildung 1 fasst die Empfehlungen des 1. Österreichischen Konsensuspapiers zusammen. Grundsätzlich sollte bei Verdacht auf kardiale Amyloidose früh die Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.

Echokardiographisch bildet die Linksherzhypertrophie das – wenn auch unspezifische – Leitmerkmal der kardialen

len Amyloidose. Typisch sind zusätzlich dilatierte Vorhöfe und das Vorhandensein eines Perikardergusses. Meist zeigt sich die radiale Pumpfunktion erhalten, was sich in einer oft erhaltenen Auswurfraction (LVEF) widerspiegelt. Allerdings ist schon früh die longitudinale Verkürzung eingeschränkt, wobei hier klassischerweise der Apex sehr lange gut kontraktile bleibt – im Gegensatz zu den basalen Abschnitten („Apical sparing“, „Cherry on the top“ in der „Bull’s Eye“-Darstellung des linksventrikulären longitudinalen Strains).

Nach klinischer Untersuchung und Anamnese, EKG, sowie Echokardiographie bilden drei spezielle Untersuchungen die Säule der weiteren Diagnostik.

Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale MRT ist eine strahlenfreie Untersuchung, die den Goldstandard in der Evaluation von Ventrikelfunktion und Quantifizierung der Hypertrophie darstellt. Zusätzlich erlauben die Gabe von Kontrastmittel und neuere Methoden, wie das T1-Mapping, detaillierte Aussagen über das myokardiale Gewebe zu treffen. Insbesondere das T1-Mapping hat bei der Abklärung bei Linksventrikul hypertrophie den Status der nicht-invasiven Biopsie erlangt. Neben typischer Befundkonstellationen für die kardiale Amyloidose, wie eine Hypertrophie mit charakteristischem Late Enhancement (s. Abb. 2), langen T1-Zeiten und hohem Extrazellulärvolumen, ist die große Stärke der kardialen MRT auch die Abklärung wichtiger Differentialdiagnosen. So können etwa eine hypertrophe Kardiomyopathie (charakteristisches Hypertrophie-Muster, Vorhandensein von Krypten) oder eine kardiale Beteiligung eines M. Fabry (niedrige T1-Zeiten, charakteristische Lokalisation des Late Enhancements) in der kardialen MRT ideal untersucht werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass durchaus auch biopsische verifizierte kardiale Amyloidose-Fälle ein weitgehend unauffälliges Herz-MRT aufweisen können und dass die lokale Expertise sowie Verfügbarkeit eine Schlüsselrolle spielen.

Ganzkörper-Knochenscan

Der Ganzkörper-Knochenscan (99m Tc-markiert 3,3-diphosphono-1,2-pro-

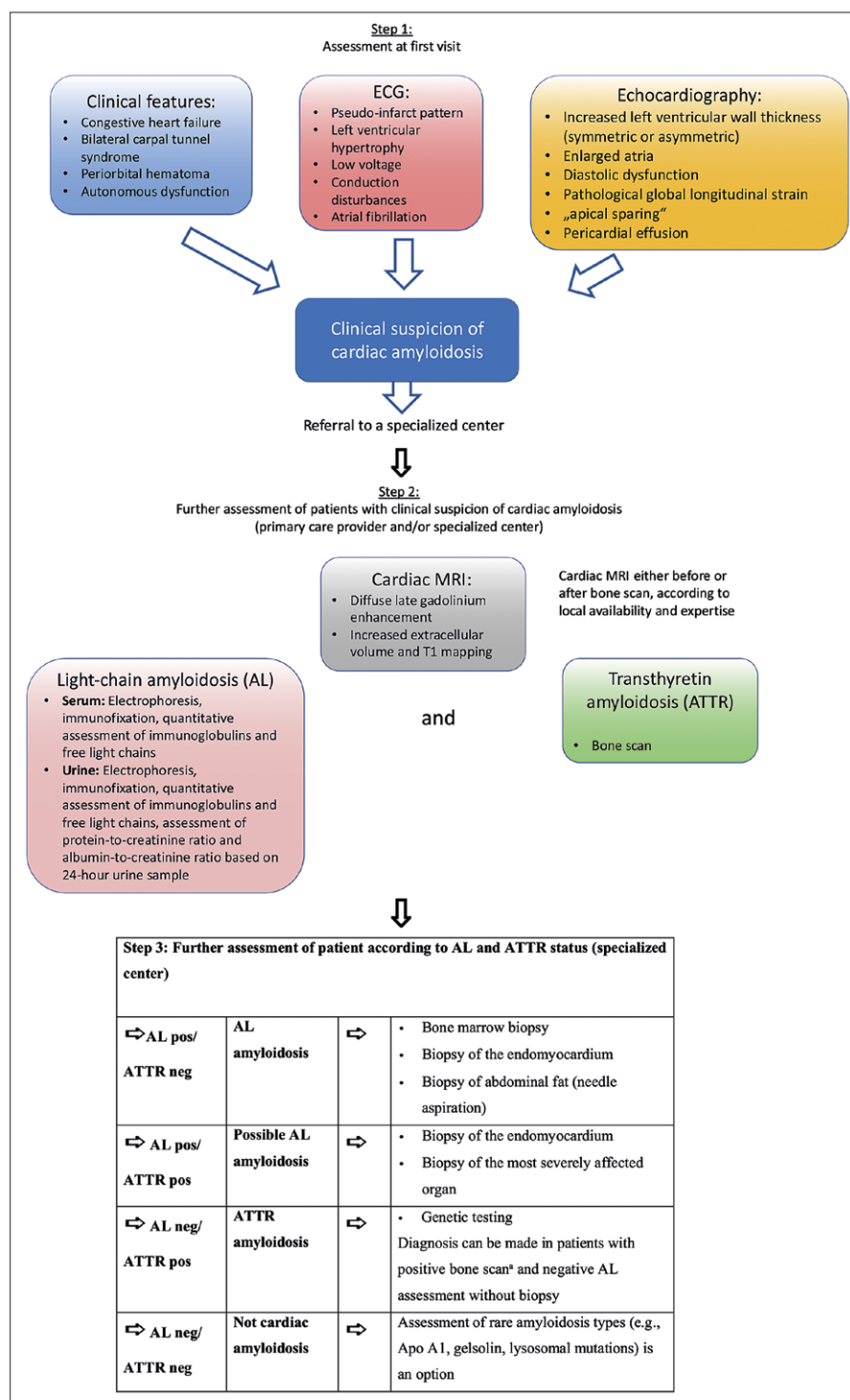


Abbildung 1: Diagnose-Algorithmus der kardialen Amyloidose. Aus [4], open access.

panodicarboxylic acid [DPD]), welcher klinisch häufig zur Abklärung von Knochenmetastasen Anwendung findet, zeigt eine extrem hohe Sensitivität für eine TTR-Amyloidose, wobei der exakte Mechanismus hierfür noch nicht gänzlich geklärt ist. Der Grad der Speicherung erfolgt durch eine vierstufige Skala (0–3 nach Perugini). Eine schwache Anreicherung ist manchmal auch bei AL-Amyloidosen zu finden und generell ist die Spezifität des DPD-Scans deutlich geringer als dessen Sensitivität, wes-

halb bei unklaren Konstellationen eine Biopsie unumgänglich ist.

Laboruntersuchung auf freie Leichtketten in Serum und Harn

Was für die TTR-Amyloidose der DPD-Knochenscan ist, ist für den Nachweis der AL-Amyloidose die Untersuchung auf freie Leichtketten in Serum und Harn. Insbesondere die Verhältnis der freien Kappa und Lambda-Leichtketten zueinander ist hier von großer Bedeutung, wobei schon bei Verdacht auf eine AL-

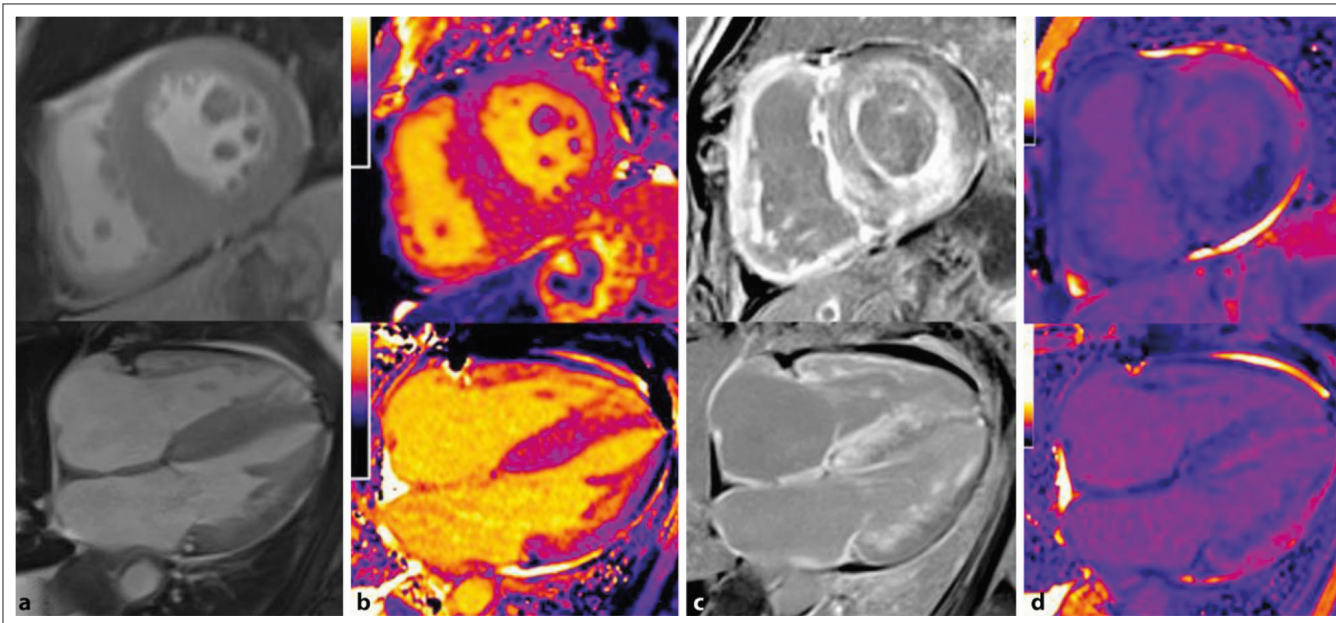


Abbildung 2: MRT eines Patienten mit kardialer Amyloidose. Aus [4], open access.

Amyloidose frühzeitig ein Zentrum mit Hämatologie konsultiert werden sollte.

Biopsie / Histologie

Die Biopsie und histologische Aufarbeitung stellt naturgemäß den Goldstandard der Diagnostik dar. Bei klaren Fällen einer kardialen TTR-Amyloidose (z. B. typisches Muster im Herz-MRT, Grad-3-Anreicherung im DPD-Scan und unauffällige Leichtketten in Serum und Harn) kann auf eine Biopsie verzichtet und die Diagnose ohne Histologie gestellt werden. In vielen Fällen bleibt letztlich jedoch nur der histologische Nachweis des Amyloid als diagnostischer Weg. Obwohl die Myokardbiopsie im Rahmen eines Herzkatheters ein relativ sicheres Verfahren ist, wird dieses Verfahren nur an wenigen Zentren und bei speziellen Fällen durchgeführt. Der Nachweis in extrakardialen Organen, etwa subkutanem Fettgewebe, Knochenmark, Speicheldrüsen oder Rektumschleimhaut, reicht zur Diagnosesicherung aus, wenn bei entsprechend positiver Histologie auch der eindeutige klinische Verdacht einer kardialen Beteiligung besteht. Bei unklaren Fällen stellt letztlich die endomyokardiale Biopsie den Goldstandard dar.

■ Therapieoptionen

Die Behandlung von Patienten mit KA besteht aus zwei Säulen: nämlich aus einer supportiven und aus einer spezifischen Therapie.

Supportive Therapie

Diuretika

Diuretika spielen nach wie vor die zentrale Rolle in der supportiven Therapie, da hierdurch eine schnelle Linderung der Dyspnoe erreicht werden kann. Die korrekte Dosierung bedarf allerdings aufgrund der speziellen hämodynamischen Situation bei KA eines gewissen Fingerspitzengefühls.

Herzinsuffizienztherapeutika

Für klassische Herzinsuffizienztherapien wie Betablocker, ACE-Hemmer, ARBs und ARNis gibt es keine Evidenz, welche einen Nutzen belegen würde. Weiters werden diese in der Regel auch sehr schlecht toleriert und führen zu ausgeprägter Hypotonie, Bradykardie und Leistungsminderung. Diese Medikamente sollten daher, sofern keine anderen Indikationen (arterielle Hypertonie, Tachykardie) vorliegen, vermieden werden. Dies gilt uneingeschränkt für Patienten mit KA und erhaltener Linksventrikelfunktion. Bei Patienten mit KA und reduzierter Linksventrikelfunktion kann eine Gabe unter den oben genannten Limitationen erwogen, aber auf keinen Fall forciert werden.

Medikamente zur Frequenzkontrolle

Zur Frequenzkontrolle (z. B. bei tachykardem Vorhofflimmern) sollten Betablocker und/oder Amiodaron bevorzugt werden. Digitalis und Kalziumkanalblocker besitzen eine Affinität zu

Amyloidfibrillen und können so zu lokal toxischen Wirkkonzentrationen im Myokard führen.

Antikoagulation

Trotz Berichten über KA-Patienten, welche auch ohne das Vorliegen von Vorhofflimmern intrakardiale Thromben entwickelt haben, kann derzeit noch keine Empfehlung zur oralen Antikoagulation bei KA-Patienten im Sinusrhythmus ausgesprochen werden. Es wird daher im Konsensuspapier auf einschlägig gültige Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft verwiesen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

Device-Therapien

Aufgrund der geringen Evidenz werden im Konsensusmanuskript keine amyloidosespezifischen Empfehlungen ausgesprochen, sondern auf gültige Richtlinien der entsprechenden kardiologischen Fachgesellschaften verwiesen.

Selbsthilfegruppe

Erfreulicherweise existiert in Österreich nun auch die Möglichkeit für Patienten, sich über die Selbsthilfegruppe „Leben mit Amyloidose“ (<https://www.amyloidosis-austria.at>) mit anderen an Amyloidose erkrankten Personen auszutauschen und an verschiedenen Veranstaltungen teilzunehmen.

Amyloidose-spezifische Therapien

Kardiale Transthyretin-Amyloidose

Der Transthyretin-Stabilisator Tafamidis (Vyndaqel®) wurde auf Basis der ATTR-ACT-Studie (Reduktion der Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Hospitalisierungen) Ende 2019 von der EMA als erster und bisher einziger Wirkstoff zur Behandlung der kardialen Transthyretin-Amyloidose (wild type und genetisch) zugelassen. Durch die Vielzahl an laufenden Phase-II- und -III-Studien (Clinical Trials Identifier: NCT03860935, NCT04298372, NCT03997383, NCT04136171, NCT04153149, NCT03481972) ist jedoch in den nächsten Jahren mit der Zulassung neuer Therapien zu rechnen.

Kardiale Leichtketten-Amyloidose

Zum Publikationszeitpunkt des Konsensuspapiers waren keine Therapien für die Behandlung von Patienten mit AL-Amyloidose zugelassen. An dieser Stelle sei daher erwähnt, dass im Jänner 2021 die FDA mit Daratumumab (Darzalex®) nun dem ersten Präparat eine Zulassung für diese Indikation erteilt hat. Aber auch mit dieser Zulassung ändert sich das Ziel der Therapie, nämlich die Reduktion

beziehungsweise die Eradikation des pathologischen Plasmazellklons nicht. Weitere in der Therapie der AL-Amyloidose verwendete Immuno-/Chemotherapeutika sind Steroide, Proteasominhibitoren sowie Immunmodulatoren. Da bei diesen Therapien erfahrungsgemäß bei kardialer Beteiligung oft schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten, sollte eine entsprechende Therapie nur spezialisierten Zentren vorbehalten sein. Auch bei der AL-Amyloidose ist in den kommenden Jahren mit neuen Therapieoptionen zu rechnen (NCT04512235).

Organtransplantationen

Bei geeigneten Patienten sollte immer auch die Option einer Herz-, Nieren- und/oder Stammzelltransplantation gedacht werden.

■ Conclusio

Die demographische Entwicklung, eine gesteigerte Aufmerksamkeit, sowie deutlich verbesserte diagnostische Möglichkeiten werden in den nächsten Jahren unweigerlich zu einem rasanten Anstieg der Amyloidose-Patienten führen und eine Herausforderung für alle an Diagnose und Therapie beteiligten darstellen.

Erfreulicherweise konnte die KA jedoch in der letzten Dekade von einer unweigerlich tödlichen in eine behandelbare Erkrankung verwandelt werden. Da Verzögerungen bei Diagnose und Therapie jedoch nachgewiesenermaßen mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind, sollte bei allen Patienten mit Amyloidoseverdacht eine rasche Überweisung an entsprechende Exzellenzzentren erfolgen.

Literatur:

1. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 128–39.
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. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008; 40: 232–9.
4. Bonderman D, Pölzl G, Ablasser K, Agis H, Aschauer S, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 742–61.

Korrespondenzadresse:

Dr. Franz Duca, PhD

Abteilung für Kardiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin II

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: franz.duca@meduniwien.ac.at

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](#)