

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

FALLBERICHTE AMYLOIDOSE

Transthyretin-Amyloidose bei einem betagten Patienten

K. Danninger

Aus J Kardiol 2020; 27 (7–8): 308–9

Schwere Herzinsuffizienz bei KHK – ischämische Kardiomyopathie oder mehr?

N. Verheyen

Aus J Kardiol 2021; 28 (1–2): 42–4

Worst-Case-Szenario einer kardialen Amyloidose

F. Duca

Aus J Kardiol 2020; 27 (5): 188–9

Doppelbefund: Patientin mit AL- und ATTR-Amyloidose

R. Rettl, H. Agis, R. Kain, D. Bonderman

Aus J Kardiol 2020; 27 (9–10): 356–7

Herzinsuffizienz bei Patient mit hereditärer ATTR-Amyloidose

C. Reiter

Aus J Kardiol 2020; 27 (3–4): 109–10

Ein Patient mit dualer Pathologie: Aortenklappenstenose und ATTR-Amyloidose

C. Nitsche

Aus J Kardiol 2020; 27 (11–12): 420–1



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

- 3 Editorial: Diagnose und Therapie der kardialen Amyloidose anhand von Fallbeispielen**
G. Pözl, D. Bonderman

Fallberichte

- 5 Transthyretin-Amyloidose bei einem betagten Patienten**
K. Danninger
Aus J Kardiologie 2020; 27 (7–8): 308–9
-
- 7 Schwere Herzinsuffizienz bei KHK – ischämische Kardiomyopathie oder mehr?**
N. Verheyen
Aus J Kardiologie 2021; 28 (1–2): 42–4
-
- 10 Worst-Case-Szenario einer kardialen Amyloidose**
F. Duca
Aus J Kardiologie 2020; 27 (5): 188–9
-
- 12 Doppelbefund: Patientin mit AL- und ATTR-Amyloidose**
R. Rettl, H. Agis, R. Kain, D. Bonderman
Aus J Kardiologie 2020; 27 (9–10): 356–7
-
- 14 Herzinsuffizienz bei Patient mit hereditärer ATTR-Amyloidose**
C. Reiter
Aus J Kardiologie 2020; 27 (3–4): 109–10
-
- 16 Ein Patient mit dualer Pathologie: Aortenklappenstenose und ATTR-Amyloidose**
C. Nitsche
Aus J Kardiologie 2020; 27 (11–12): 420–1
-
- 18 Kasuistiken – Zusammenfassende Betrachtung**
G. Pözl, D. Bonderman

Diagnose und Therapie der kardialen Amyloidose anhand von Fallbeispielen

G. Pölzl, D. Bonderman

■ Einleitung

Das besondere an der vorliegenden Publikation ist, dass Expertinnen und Experten aus ganz Österreich ihre interessantesten Kasuistiken zusammengetragen haben, um so auf mögliche „pitfalls“ und „worst case scenarios“ in Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose (CA) hinzuweisen. Die expliziten Ausführungen der unterschiedlichen Autoren folgen stets einer impliziten Logik in Bezug auf Abfolge der Diagnoseschritte und therapeutischen Überlegungen. Der implizite rote Faden beginnt bei dem Appell, in bestimmten klinischen Situationen bzw. Risikokonstellationen an die CA als Differentialdiagnose zu denken, mit der geringsten Invasivität zur exakten Diagnose zu kommen, auf der anderen Seite aber auch maximal invasiv vorzugehen, wenn mit anderen Mitteln eine exakte Diagnosestellung nicht möglich ist, um letztendlich möglichst früh im Krankheitsstadium eine passgenau abgestimmte Therapie einleiten zu können.

Ein rezent publiziertes österreichisches Konsensusstatement [1] fasst die Überlegungen hinsichtlich Management der CA entsprechend der internationalen Datenlage und nationaler Besonderheiten zusammen. Die wichtigsten Eckpunkte dieser Überlegungen und letztendlich Empfehlungen sind im Folgenden abgebildet und sollen einen thematischen Rahmen für die einzelnen Kasuistiken bieten.

■ Epidemiologie und Pathophysiologie

Die beiden häufigsten Subtypen der CA sind die Leichtketten- (AL-) Amyloidose und die Transthyretin- (ATTR-) Amyloidose. Die AL-Amyloidose ist die häufigste Amyloidose-Form mit einer Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung von $\geq 0,3/100.000$ Personen. Die ATTR-Amyloidose ist derzeit noch die zweithäufigste diagnostizierte Form der Amyloidose und tritt als hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) oder als „wild-type“ ATTR-Amyloidose (ATTRwt) auf.

Österreich gilt als nicht-endemische Region für das Vorkommen der ATTRv, es sind gerade einmal knapp über 20 Familien mit einer pathogenen Mutation registriert. Etwa zehnmal häufiger ist mit der Diagnose einer ATTRwt zu rechnen. Risi-

kogruppen sind vor allem Männer im Alter > 60 Jahren, die ATTRwt ist möglicherweise für einen relevanten Anteil vor allem der männlichen Patienten mit HFpEF ursächlich verantwortlich. Ein nicht unbeträchtlicher Anteil der Patienten mit schwerer Aortenstenose, vor allem mit „low-flow low-gradient“ Aortenstenose, weist eine begleitende ATTRwt-Amyloidose auf. Eine typische ekstrakardiale „red flag“-Erkrankung ist beispielsweise ein bilaterales Karpaltunnel-Syndrom, welches der CA um Jahre vorausgehen kann. Andere assoziierte Erkrankungen sind die Spinalkanalstenose und die Bizepssehnenruptur.

Ursache aller CA ist die Ablagerung fehlgefalteter Proteine in den Extrazellularräumen des Herzens. Im Falle der AL-Amyloidose handelt es sich um fehlgefaltete Immunglobulin-Leichtketten, die von einem Plasmazellklon produziert werden. Die Ablagerung von Transthyretin (TTR) ist entweder auf eine Mutation des TTR-Gens zurückzuführen oder – häufiger – die Folge eines degenerativen Effekts. TTR ist ein primär in der Leber produziertes, homotetrameres Protein, das Thyroxin und Retinol transportiert. Der für die ATTR-Amyloidose entscheidende Schritt ist die Dissoziation des TTR-Tetramers in Monomere, da dies erst die Bildung von Amyloidfibrillen ermöglicht. Die Amyloidfibrillen konglomerieren zu Amyloidplaques, welche sich schließlich im Herz ablagern.

Klinisch manifestiert sich die CA meist mit Symptomen einer kongestiven Herzinsuffizienz, wie ausgeprägte Müdigkeit, Schwäche/Leistungsabnahme, Dyspnoe sowie Synkopen. In weiterer Folge können Aszites, periphere Ödeme, Pleura- und Perikardergüsse auftreten.

■ Diagnose

Eine Reihe von nationalen Fachgesellschaften hat sich mit der Diagnostik unter Berücksichtigung lokaler Verteilungsmuster der CA (Endemiegebiet, vorherrschende Mutation etc.) und Zugang zu den jeweiligen diagnostischen Modalitäten profund auseinandergesetzt, sodass die Empfehlungen der unterschiedlichen Fachgesellschaften divergieren können. In dem rezent erschienen österreichischen Konsensuspapier [1] wurden in Abstimmung mit der Österreichischen Kardiologischen Gesell-

schaft im Wesentlichen drei diagnostische Schritte definiert: Der erste Schritt umfasst diagnostische Modalitäten, die bei Vorliegen von typischen Amyloidosezeichen zu einer Verdachtsdiagnose führen können. Dazu zählen ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm, eine transthorakale echokardiographische Untersuchung mit Strain-Analyse sowie – sofern Zugang und Expertise vorhanden – eine kardiale Magnetresonanztuntersuchung mit T1-Mapping.

Ergeben diese Untersuchungen einen Hinweis auf CA, so sollten in einem nächsten Schritt weiterführende diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden. Diese umfassen spezifische Laboranalysen von Serum und Harn, die auf das Vorhandensein oder Fehlen einer Plasmazellerkrankung abzielen und eine Skelettszintigraphie mit Isotopen, wie zum Beispiel ^{99m}Tc -markierter 3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarbonsäure (DPD), ^{99m}Tc -markiertem Pyrophosphat (PYP) oder ^{99m}Tc -markiertem Hydroxymethyldiphosphonat (HMDP). Die Szintigraphie ist in Kombination mit der Bestimmung der freien Leichtketten bei eindeutigem Befund (moderate oder starke kardiale Aufnahme des Radionuklidtracers und Fehlen einer monoklonalen Gammopathie) der entscheidende Schritt zur Diagnosesicherung einer ATTR-Amyloidose. Eine negative Knochenszintigraphie schließt selbst eine fortgeschrittene kardiale AL-Amyloidose nicht aus. Der dritte diagnostische Schritt umfasst die biopsische Absicherung der Diagnose und die genetische Testung. Der histologische Nachweis von Amyloid ist nach wie vor der diagnostische Goldstandard für den Nachweis einer Amyloidose. Mit Ausnahme der kardialen ATTR-Amyloidose, die auch anhand der Knochenszintigraphie diagnostiziert werden kann, sind die Gewebebiopsie und die folgende Amyloid-Typisierung für die korrekte Diagnosestellung der Amyloidose obligat. Bei Patienten mit nachgewiesener ATTR-Amyloidose ist eine TTR-Gensequenzierung empfohlen, um zwischen ATTRv und ATTRwt zu unterscheiden.

■ Therapie

Die klassische Herzinsuffizienz-Medikation ist bei Patienten mit CA nicht indiziert. Neben supportiven Therapien, wie zum Beispiel Verabreichung von diuretischen Substanzen, stellen spezifische Therapien, die auf die Hemmung der Amyloidbildung abzielen, einen wichtigen Eckpfeiler im Armamentarium des Amyloidosespezialisten dar.

Zur Behandlung der AL-Amyloidose gelangen vor allem hämato-onkologische Immuntherapien zum Einsatz, hierbei ist die rasche Eradikation des amyloidogenen Klon und die Reduktion der amyloidogenen freien Leichtkettenkonzentration essenziell. Es muss allerdings betont werden, dass ein offiziell zugelassenes Medikament zur Behandlung der AL-Amyloidose derzeit nicht zur Verfügung steht. Die Substanzen sind der Myelom- und Lymphomtherapie entlehnt.

Für die Therapie der isolierten kardialen ATTRv oder ATTRwt steht seit April 2020 der TTR-Stabilisator Tafamidis (Vyndaqel®) 61 mg zur einmal täglichen oralen Verabreichung mit europäischer Zulassung zur Verfügung. In einer kürzlich publizierten Phase-III-Studie über 30 Monate verringerte Tafamidis bei Patienten mit symptomatischer CA die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre Mortalität sowie Hospitalisierungen aufgrund von kardialer Dekompensation im Vergleich zu Placebo. Es zeigten sich auch positive Effekte auf den 6-Minuten-Gehtest und auf die Lebensqualität (KCCQ-OS-Fragebogen).

Zwei Substanzen, die mit der TTR-mRNA interferieren und so die Proteinsynthese zu einem Gutteil hemmen, sind derzeit in klinischer Erprobung. Eine Zulassung für die Therapie der CA liegt derzeit nicht vor.

Literatur:

1. Bonderman G, Pölzl G, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 742–61.

Korrespondenzadressen:

Primaria Assoz. Profⁱⁿ Priv. Dozⁱⁿ

Dr.ⁱⁿ Diana Bonderman

5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
Klinik Favoriten

A-1100 Wien, Kundratstraße 3

E-Mail: diana.bonderman@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pölzl

Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Kardiologie

Medizinische Universität Innsbruck

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-Mail: gerhard.poelzl@tirol-kliniken.at

Transthyretin-Amyloidose bei einem betagten Patienten

K. Danninger

Aus der Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen

Anfang Jänner 2019 stellte sich ein männlicher Patient, Mitte 80, aufgrund einer seit einigen Monaten zunehmenden Belastungsdyspnoe erstmalig im ambulanten Setting an unserer Abteilung vor.

■ Anamnese

Der Patient berichtete über Atemnot bereits bei kurzer Belastung, etwa einer Gehstrecke von 300 m bergauf (NYHA-Stadium 2). Anamnestisch ergab sich ein im Jahr 2016 operiertes beidseitiges Karpaltunnelsyndrom. Vorbekannt waren auch chronische Niereninsuffizienz und Hypercholesterinämie sowie eine einmalige Episode einer transitorischen globalen Amnesie im Jahr 2015. Die Anamnese war negativ bezüglich einer arteriellen Hypertonie.

■ Klinik

Der Patient präsentierte sich kardiorespiratorisch weitgehend kompensiert, es bestanden keine Beinödeme, thoraxradiologisch zeigten sich keine pulmonalen Stauungszeichen. Er berichtete jedoch über eine sehr restriktive Flüssigkeitsaufnahme, was vermutlich das Auftreten einer Dekompensation verhinderte.

■ Echokardiographie und EKG

Echokardiographisch zeigte sich eine deutliche konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels mit einer Septumdicke von 17 mm bei erhaltener systolischer Pumpfunktion (Abb. 1). Es bestand kein relevantes Vitium und es fand sich kein Hinweis auf eine segmentale Kontraktionsstörung. Die Rechtsherzabschnitte waren normal dimensioniert.

Im Elektrokardiogramm (EKG) waren ein überdrehter Linkstyp, ein AV-Block I. Grades mit einer PQ-Zeit von 252 ms und eine träge R-Progression über der Vorderwand auffällig (Abb. 2). Der Sokolow-Index für Hypertrophie war negativ. Sowohl NTpro-BNP als auch High sensitivity Troponin T waren mit

2443 pg/ml (Normwert bis 125 pg/ml) bzw. 54 ng/l (Normwert bis 5 ng/l) erhöht. Der Blutdruck lag bei wiederholten Messungen im Normbereich, dies ohne antihypertensive Therapie.

Insgesamt ergab sich der Verdacht auf eine infiltrative Kardiomyopathie, sodass eine weiterführende Abklärung vereinbart wurde.

■ Weitere stationäre Abklärung

Zwei Wochen nach der Erstvorstellung wurde der Patient stationär aufgenommen.

men. Die Knochenszintigraphie mit radioaktivem ^{99m}Tc -Technetium-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure (DPD) war positiv im Sinn einer Anreicherung im Bereich des Myokards. In der Echokardiographie zeigte sich bei Reduktion des longitudinalen Strains die typische Form eines „apical sparing“ (Abb. 3). Das Langzeit-EKG war mit Ausnahme vereinzelter ventrikulärer und supraventrikulärer Extrasystolen unauffällig, es bestand durchgehend Sinusrhythmus.

Ergänzend erfolgte eine Herzkatheteruntersuchung inklusive Myokardbiopsie. In der Koronarangiographie ließ sich

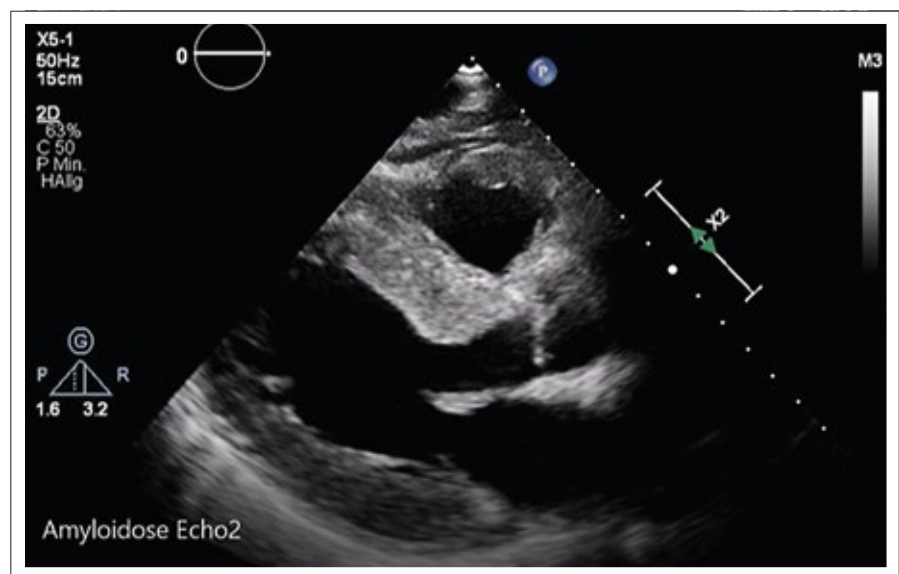


Abbildung 1: Echokardiographie: deutliche konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels (Septumdicke 17 mm) bei erhaltener systolischer Pumpfunktion.

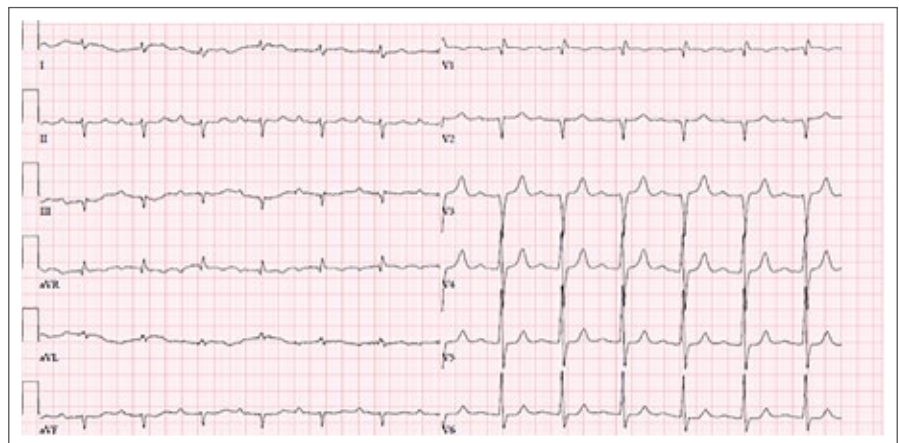


Abbildung 2: Elektrokardiogramm: überdrehter Linkstyp, AV-Block I. Grades (PQ-Zeit von 252 ms), träge R-Progression über der Vorderwand.

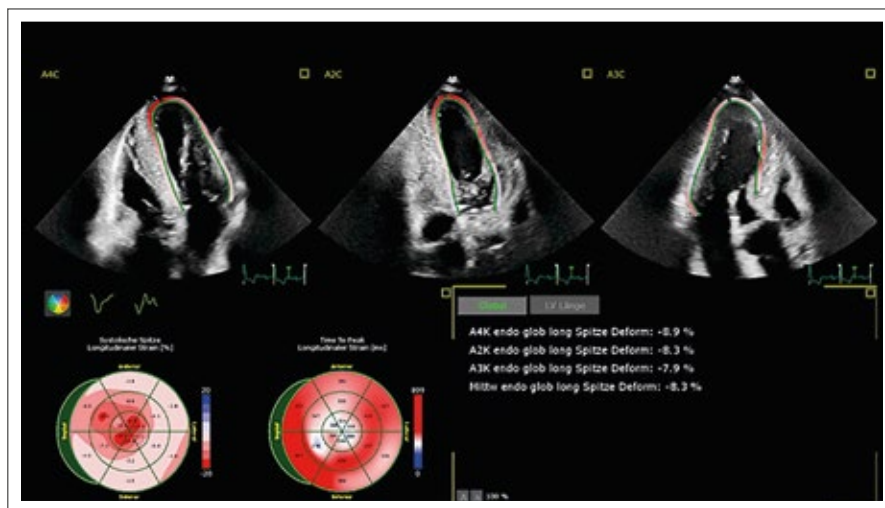


Abbildung 3: Echokardiographie mit Messung des longitudinalen Strains: Für kardiale Amyloidose typisches Apical-sparing-Phänomen.

ein beginnender Mehrgefäßbefall mit mehreren, nicht interventionsbedürftigen Stenosen darstellen.

■ Diagnosesicherung ATTR-Amyloidose

Anhand der Myokardbiopsie konnte schließlich die Diagnose einer Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) gesichert werden. Die histologische Aufarbeitung der Proben ergab das Bild einer ausgeprägten kardialen Amyloidose.

Aufgrund der vom Patienten berichteten Dyspnoe erfolgte ergänzend eine Abklärung an der Lungenabteilung, die die Diagnose COPD 2 ergab.

■ Therapie

Es wurde eine Therapie mit einem Statin und mit Acetylsalicylsäure sowie eine inhalative COPD-Therapie eingeleitet. Da der Patient von kardiorespiratorischer Seite kompensiert war, war die Gabe eines Diuretikums nicht erforderlich.

Für die ATTR-Amyloidose steht als kausale Therapie derzeit nur Tafamidis zur

Verfügung. Dieses stabilisiert das Protein Transthyretin (TTR) und kann so die Fibrillenbildung verlangsamen oder sogar verhindern. Ohne Therapie ist die Lebenserwartung von Patienten mit ATTR-Amyloidose deutlich begrenzt. In Studien liegt die 2-Jahres-Mortalität bei über 30 %.

Durch die Gabe von Tafamidis lässt sich das Fortschreiten der Erkrankung häufig verzögern und die Symptomatik stabilisieren. Dies zeigte sich in einer randomisierten Multicenter-Studie, in der Tafamidis sowohl die Mortalität als auch die Anzahl der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen reduzierte. Auch eine Verbesserung der Lebensqualität konnte erzielt werden.

Entscheidend für die Wirksamkeit der Therapie ist eine rechtzeitige Diagnosestellung, da aufgrund der Wirkungsweise des Medikaments bei bereits weit fortgeschrittener ATTR-Amyloidose kein ausreichender Behandlungserfolg mehr zu erwarten ist.

Nach entsprechendem Ansuchen konnte bei dem Patienten eine Therapie mit Tafamidis begonnen werden.

■ Zusammenfassung

Bei diesem Patienten zeigten sich sowohl in der Anamnese als auch in der Diagnostik etliche der typischen „red flags“ einer Amyloidose, die anhand einer umgehenden strukturierten Abklärung die rasche Diagnose einer Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) ermöglichten.

Eine rasche Diagnosestellung der ATTR-Amyloidose ist entscheidend, da nur durch eine rechtzeitige Therapieeinleitung eine Stabilisierung der Erkrankung möglich ist.

■ Fazit für die Praxis

Um Patienten mit kardialer Amyloidose frühzeitig zu identifizieren, ist die Kenntnis der „red flags“ und eine anschließende systematische Abklärung an einem spezialisierten Zentrum ganz entscheidend, um möglichst umgehend mit einer lebensverlängernden Therapie beginnen zu können.

Zu den „red flags“ zählen

- die Reduktion des longitudinalen Strains in der Echokardiographie mit dem typischen „apical sparing“ (Abb. 3),
- ein atrioventrikulärer Block im EKG (im Fall des Patienten ein AV-Block I. Grades; Abb. 2),
- eine Hypertrophie des Myokards, vor allem des Septums (Abb. 1) ohne Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie im EKG (Abb. 2),
- ein Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese sowie
- eine milde Erhöhung des hochsensitiven Troponins.

Korrespondenzadresse:

Dr. Kathrin Danninger, MPH
Abteilung für Innere Medizin II
Kardiologie und Intensivmedizin
Klinikum Wels-Grieskirchen GmbH
A-4600 Wels,
Grieskirchner Straße 42
E-Mail:
Kathrin.Danninger@klinikum-wegr.at

Schwere Herzinsuffizienz bei KHK – ischämische Kardiomyopathie oder mehr?

N. Verheyen

Aus der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

Ein ca. 75-jähriger Österreicher wurde mit Verdacht auf ischämische Kardiomyopathie zur Durchführung einer elektiven Koronarangiographie an der Abteilung für Kardiologie einer Universitätsklinik aufgenommen. Die Zuweisung war von einem Landesspital erfolgt, wo der Patient vor einigen Monaten aufgrund von Orthopnoe und massiver kardialer Dekompensation mit ausgeprägten Pleuraergüssen beidseits und Aszites hospitalisiert worden war.

■ Anamnese

Bei dem Patienten waren bereits seit einigen Monaten rezidivierende kardiale Dekompensationen aufgetreten, die bisher im niedergelassenen Bereich behandelt worden waren. An relevanten Vorbefunden waren dokumentiert: Hypercholesterinämie, Adipositas, arterielle Hypertonie, Z. n. bilateraler Karpaltunneloperation (rechts Mitte 2012 und links Ende 2011), bekannte koronare Herzkrankheit (KHK) Stadium 1 mit chronischem Verschluss der rechten Koronararterie (St. p. erfolgloser transluminaler Koronarangioplastie [PTCA] im Frühjahr 2005) und eine multisegmentale Spinalkanalstenose bei Diskusprotrusionskette L2–L5. Es bestand eine Dauermedikation mit Lisinopril, Bisoprolol, Eplerenon, Furosemid, Allopurinol, Aspirin und Rosuvastatin.

■ Klinik

Der Patient äußerte Belastungsdyspnoe (Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II–III) und es zeigte sich eine latente kardiale Dekompensation mit geringen Beinödem und Pleuraergüssen (NT-proBNP war mit 9413 pg/ml deutlich erhöht).

■ Diagnostische Abklärung

In der routinemäßigen echokardiographischen Untersuchung vor der Koronarangiographie zeigten sich normal große Ventrikel, wobei die Systole des linken Ventrikels leicht reduziert (Ejek-

tionsfraktion [EF] 45 %) und die des rechten Ventrikels grenzwertig war (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion [TAPSE] 16 mm).

Eine biatriale Dilatation im Sinusrhythmus und eine erhöhte Trikuspidalregurgitationsgeschwindigkeit (TR, $V_{\max}$ 3,3 m/s) wiesen auf eine ausgeprägte diastolische Dysfunktion und erhöhte Füllungsdrücke hin. Auffallend war eine ausgeprägte Septumhypertrophie mit maximaler enddiastolischer Dicke von 24 mm, die im Widerspruch zur relativ niedrigen QRS-Amplitude im 12-Kanal-EKG stand (Abb. 1). Außerdem war eine mittelgradige Low-flow-Aortenstenose nachweisbar (Aortenklappenöffnungsfläche [AÖF] 1,1 cm²; mittlerer Druckgradient [P_{mean}] 15 mmHg; Stroke Volume Index [SVi] 32 ml/m²).

Die Koronarangiographie ergab eine KHK Grad 3 mit hochgradigen Stenosen im prominenten Ramus intermedius und im ersten Diagonalast, bei einem bekannten chronischen Verschluss der RCA.

■ Bypassoperation

Es wurde die Empfehlung zur Bypassoperation mit Implantation eines biologischen Aortenklappenersatzes ausgesprochen und der Eingriff wurde komplikationslos durchgeführt.

Der postoperative Verlauf wurde verkompliziert durch bradykarde Episoden mit intermittierender Abhängigkeit vom passageren Schrittmacher, paroxysmales Vorhofflimmern und rezidivierende kardiale Dekompensationen.

■ Amyloidose-Abklärung

In dieser prolongierten postoperativen Phase fand erstmalig eine gezielte Amyloidose-Diagnostik statt. In einer erneuten Echokardiographie wurde eine Strain-Analyse durchgeführt. Damit konnte eine deutlich reduzierte Funktion der basalen Abschnitte bei relativ erhaltener Kontraktilität der apikalen Wandabschnitte (relatives Apical Sparing, „Cherry on the top“-Phänomen) objektiviert werden (Abb. 2).

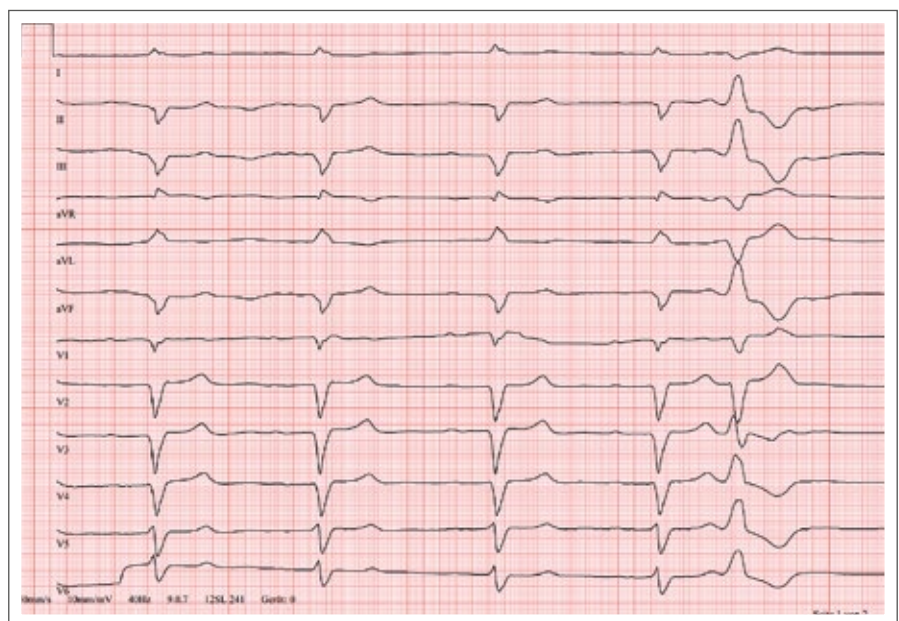


Abbildung 1: 12-Kanal-EKG vor Diagnose der kardialen Transthyretin-Amyloidose. Es zeigt sich ein normofrequenter Sinusrhythmus mit einer ventrikulären Extrasystole. Auffallend sind ein linksanteriöres Hemiblock, ein langer AV-Block Grad 1 (PQ-Zeit 266 ms), eine relativ niedrige QRS-Amplitude sowie ein fast vollständiger R-Verlust über der Vorderwand.

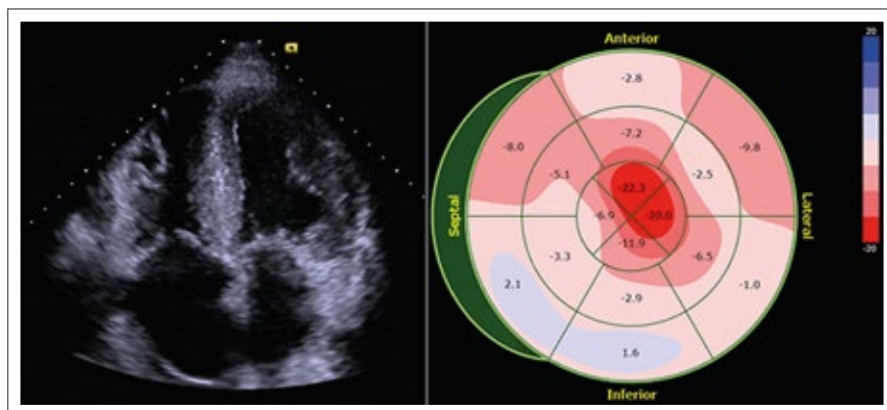


Abbildung 2: Transthorakale Echokardiographie: Im apikalen 4-Kammerblick (links) zeigt sich neben einem minimalen zirkumferenten Perikarderguss eine globale myokardiale Hypertrophie mit Verdickung der linksventrikulären Wände, des interatrialen Septums, der AV-Klappen und der freien Wand des rechten Ventrikels. Im Bull's Eye (rechts) der linksventrikulären endomyokardialen longitudinalen Strainanalyse lässt sich das für die kardiale Amyloidose typische signifikante „relative apical sparing“ veranschaulichen.

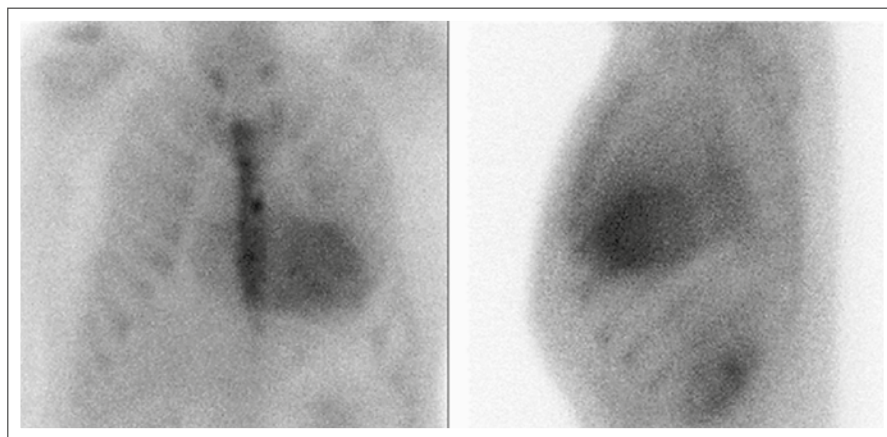


Abbildung 3: Technetium-99m-Pyrophosphat-Szintigraphie in anteriorer (links) und lateraler Ansicht (rechts). Visuell deutlich erhöhter Tracer-Uptake im Myokard, verglichen mit dem kontralateralen Thorax (Perugini-Score 3). Nebenbefundlich signifikant gesteigerter Tracer-Uptake im gesamten Sternum bei Zustand nach Sternotomie und biologischem Aortenklappenersatz.

Die anschließende kardiale Magnetresonanztomographie mit der gezielten Fragestellung nach kardialer Amyloidose erhärtete den Verdacht auf kardiale Amyloidose. Sie erbrachte den typischen Befund einer kardialen Amyloidose mit septal erhöhtem T1-Wert sowie diffusum, subendokardial betontes Late Enhancement im Bereich des linken und teilweise auch des rechten Ventrikels.

Zur Diagnosebestätigung bzw. Amyloid-Subtypisierung erfolgte eine Technetium-99m-Pyrophosphat-Szintigraphie, in welcher ein deutlicher kardialer Tracer-Uptake im Sinne eines Perugini-Scores 3 zutage trat (Abb. 3). Eine monoklonale Gammopathie konnte mit Eiweißelektrophorese und Immunfixation in Serum und Harn ausgeschlossen werden. Die freien Leichtketten waren nicht erhöht.

Tabelle 1: „Red Flags“ dieses Patienten für eine kardiale Amyloidose

- Globale Myokardhypertrophie mit inadäquat niedriger QRS-Amplitude im EKG
- Ausgeprägte Herzinsuffizienz-Klinik bei nur leicht reduzierter Linksventrikelfunktion
- Ausgeprägte diastolische Dysfunktion
- Signifikantes „relative apical sparing“ in der Strainanalyse
- Low-flow-Aortenstenose
- Spinalkanalstenose
- Bilaterales Karpaltunnelsyndrom

Herzinsuffizienz war eine Therapieeileitung mit dem TTR-Stabilisator Tafamidis indiziert und wurde in die Wege geleitet.

Nach einer erneuten Hospitalisierung aufgrund kardialer Dekompensation, diesmal im Rahmen einer bradykarden Vorhofflimmerarrhythmie, erfolgte die Implantation eines Schrittmachers mit CRT-Funktion (kardiale Resynchronisationstherapie).

Derzeit befindet sich der Patient in einem weitgehend re kompensierten Zustand mit moderater Belastungs dyspnoe. Er wird im 3-Monats-Intervall an der Ambulanz für hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) kontrolliert.

Seit der Diagnosestellung kardiale Amyloidose waren keine weiteren Hospitalisierungen erforderlich.

■ Therapie und Verlauf

Aufgrund der typischen Befundkonstellation konnte die Diagnose kardiale Transthyretin-(TTR-) Amyloidose gestellt werden. Angesichts der manifesten

■ Zusammenfassung

Die kardiale Amyloidose ist eine der häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener oder leicht reduzierter systolischer Funktion, insbesondere

■ Fazit für die Praxis

- Denken Sie an die „Red Flags“ der kardialen Amyloidose (Tab.1): klinisch manifeste Herzinsuffizienz trotz LVEF > 40 %, Zeichen diastolischer Dysfunktion und erhöhter Füllungsdrücke, globale myokardiale Hypertrophie, bilaterales Karpaltunnelsyndrom, niedrige QRS-Amplitude im EKG trotz deutlicher LV-Hypertrophie im Echo.
- Die Termini „Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion“ (HFpEF) und „Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Pumpfunktion“ (HFmrEF) sind Hilfsdiagnosen und bedürfen immer einer ätiologischen Abklärung.
- Die Diagnose der kardialen TTR-Amyloidose kann in der Mehrheit der Fälle nicht-invasiv gestellt werden, nämlich, wenn bei Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) szintigraphisch ein signifikanter myokardialer Tracer-Uptake nachgewiesen wird (Perugini-Score ≥ 2).
- Je früher eine kardiale TTR-Amyloidose erkannt wird, desto effektiver ist die kausale Therapie. Eine medikamentöse TTR-Stabilisierung kann zu einer deutlichen Verlangsamung der Krankheitsprogression bis hin zur Stabilisierung führen.
- Der laborchemische Ausschluss einer Leichtketten-Amyloidose ist zwingend erforderlich.

bei schwerer Symptomatik mit deutlich erhöhtem NT-proBNP. Charakteristisch ist eine nicht durch Nachlast erklärbare Septumhypertrophie. Spätestens beim Vorliegen von „Red Flags“ für kardiale Amyloidose (Tab. 1) sollte eine entsprechende Abklärung erfolgen. Dabei spielt die transthorakale Echokardiographie eine zentrale Rolle. Wegweisend ist neben der Quantifizierung der Septumdicke die Beurteilung der linksventri-

kulären Füllungsdrücke und der longitudinalen Kontraktilität. In den meisten Fällen ist die Diagnosesicherung der kardialen TTR-Amyloidose mit nicht-invasiver Bildgebung möglich.

Der entscheidende Faktor in der Diagnostik und damit letztlich der Prognoseverbesserung der kardialen Amyloidose liegt in der Awareness für die Erkrankung.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. DDr. Nicolas Verheyen

Abteilung für Kardiologie

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: nicolas.verheyen@medunigraz.at

Worst-Case-Szenario einer kardialen Amyloidose

F. Duca

Aus der Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Ein bis dahin gesunder, knapp 50-jähriger Mann suchte im Frühsommer 2016 eine Lungenfachärztin auf, da beim Baden in der Donau erstmalig Hämoptysen aufgetreten waren. Die veranlasste Lungenfunktionsprüfung war unauffällig, im Lungenröntgen zeigte sich eine Kardiomegalie.

■ Erste kardiologische Abklärung: Cor hypertonicum

Zur Abklärung der Kardiomegalie wurde der Patient an die kardiologische Ambulanz eines Wiener Krankenhauses überwiesen. Die Anamnese ergab weder Dyspnoe noch Angina-pectoris-Beschwerden oder Synkopen. Der Patient wies auch keine Komorbiditäten auf. Als auffälligster Laborparameter zeigte sich ein erhöhtes NT-proBNP von 1027 pg/ml. Nach Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie (Abb. 1) sowie eines EKGs (Abb. 2) wurde der Patient mit der Diagnose eines Cor hypertonicum entlassen und eine antihypertensive Therapie mit einem ACE-Hemmer initiiert.

■ Zweite kardiologische Abklärung: Betablocker-Therapie

Ein Jahr später wurde der Patient aufgrund einer Sinustachykardie (115 bpm) erneut an einer kardiologischen Ambulanz vorgestellt und es wurde eine Therapie mit einem Betablocker initiiert.

■ Stationäre Aufnahme, Diagnose AL-Amyloidose

Kurz darauf kam es zur ersten kardialen Dekompensation, wobei sich der Patient mit Ruhedyspnoe (NYHA IV), massiv erhöhtem NT-proBNP Wert (17.275 pg/ml) und begleitend ausgeprägten Beinödemen präsentierte. Es erfolgte die erste stationäre Aufnahme zur intravenösen Diurese. Im Rahmen dieser stationären Aufnahme wurde eine erneute transthorakale Echokardiographie (Abb. 3) durchgeführt. Aufgrund dieser wurde

erstmalig der hochgradige Verdacht auf eine kardiale Amyloidose ausgesprochen. Zur weiteren Abklärung erfolgten eine Ganzkörper-Knochenszintigraphie (Abb. 4) sowie eine kardiale Magnetresonanztomographie (Abb. 5). Anschließend wurden die freien Leichtketten bestimmt und eine Immunfixation durchgeführt (Abb. 6).

In der Ganzkörper-Knochenszintigraphie konnte eine leichtgradige kardiale Mehrspeicherung nachgewiesen werden, in der Magnetresonanztomographie zeigte sich das Vollbild einer kardialen Amyloidose und im Blut waren freie Lambda-Leichtketten nachweisbar. Daraus ergab sich der hochgradige Verdacht auf eine Leichtketten-assoziierte Amyloidose des Herzens (AL-Amyloidose). Zur weiteren Abklärung erfolgte schließlich eine Knochenmarkbiopsie, mit der die AL-Amyloidose verifiziert werden konnte.



Abbildung 1: Transthorakale Echokardiographie: Perikarderguss, biventrikuläre Hypertrophie, Hypertrophie des intraatrialen Septums, erhaltene systolische Linksventrikelfunktion, Apical Sparing in der Strain-Analyse, restriktives Füllungsmuster im Pulsed-Wave-Doppler

■ Immuntherapie, Stammzell-Harvesting, Herz-TX

In Rücksprache mit der Universitätsklinik für Onkologie wurde eine Immuntherapie mit Daratumumab (Darzalex®) initiiert und ein Stammzell-Harvesting durchgeführt. Aufgrund rezidivierender kardialer Dekompensationen und im Hinblick auf die geplante Stammzelltransplantation erfolgte im Hochsommer 2017 die Listung für eine Herztransplantation. Diese verlief im Spätherbst 2017 völlig komplikationslos.

Im Frühjahr 2019 wurde die 2017 geplante Stammzelltransplantation durchgeführt. Im April 2019 kam es im Rahmen eines Infekts zu einer Asystolie. Die Reanimation verlief erfolglos und der Patient verstarb im April 2019.

■ Zusammenfassung

Bei der Abklärung der Kardiomegalie dieses jungen Patienten mit erhöhtem NT-proBNP (1027 pg/ml) wurden die



Abbildung 3: Erneute transthorakale Echokardiographie: Perikarderguss, biventrikuläre Hypertrophie, Hypertrophie des intraatrialen Septums, erhaltene systolische Linksventrikelfunktion, Apical Sparing in der Strain-Analyse, restriktives Füllungsmuster im Pulsed-Wave-Doppler

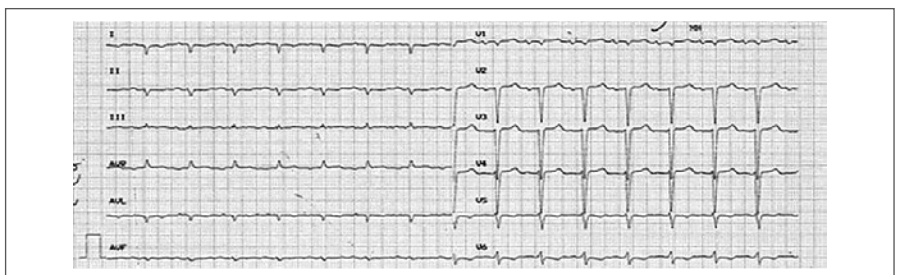


Abbildung 2: EKG: Niedervoltage und Pseudoinfarktmuster

„Red Flags“ einer kardialen Amyloidose übersehen. Ein Jahr später wurde die aufgetretene Sinustachykardie (115 bpm) nicht weiter abgeklärt, sondern mit einem Betablocker behandelt. Erst im Zuge der Abklärung der ersten kardialen Dekompensation mit Ruhedyspnoe (NYHA IV), massiv erhöhten



Abbildung 4: Ganzkörper-Knochenszintigraphie: leichtgradige kardiale Mehrspeicherung

NT-proBNP-Werten (17.275 pg/ml) und ausgeprägten Beinödemen wurde im Rahmen eines stationären Aufenthalts der Verdacht auf kardiale Amyloidose gestellt und anhand des klar definierten Diagnosepfades die Diagnose kardiale AL-Amyloidose gestellt. Es wurde mit einer Immuntherapie begonnen und Stammzellen für eine Transplantation gewonnen. Nach zahlreichen kardialen Dekompensationen erfolgte eine Herztransplantation, die komplikationslos verlief. Der Patient verstarb zwei Jahre später nach Stammzelltransplantation an einem Infekt.

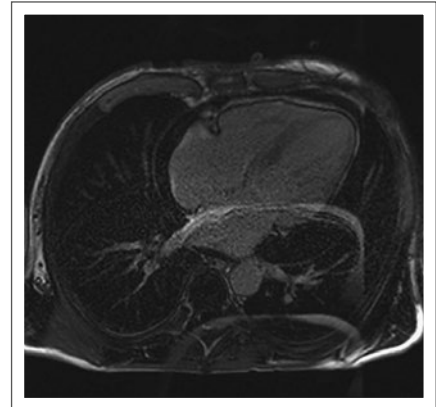


Abbildung 5: Magnetresonanztomographie: Vollbild einer kardialen Amyloidose

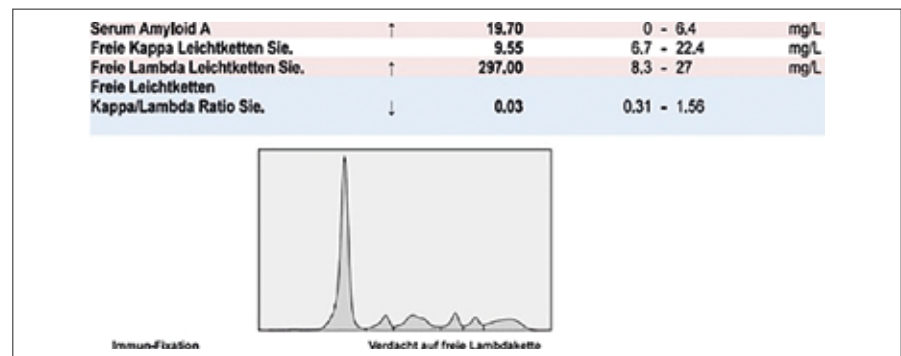


Abbildung 6: Immunfixation und Blutanalyse: Verdacht/Nachweis freier Lambda-Leichtketten

Fazit für die Praxis

Dieser Fall soll dazu beitragen, dass Patienten mit kardialer Amyloidose frühzeitig erkannt und somit Schicksale wie das hier vorgestellte vermieden werden. Bereits zum Zeitpunkt der ersten Echokardiographie und des ersten EKGs waren genügend „Red Flags“ vorhanden, um eine Amyloidose-Abklärung zu rechtfertigen:

- Perikarderguss
- biventrikuläre Hypertrophie
- Hypertrophie des intraatrialen Septums
- erhaltene systolische Linksventrikelfunktion
- Apical Sparing in der Strain-Analyse
- restriktives Füllungsmuster im PW-Doppler
- Pseudoinfarktmuster im EKG und
- Niedervoltage im EKG bei gleichzeitiger ausgeprägter Linksventrikelfunktion

Korrespondenzadresse:

Dr. Franz Duca

Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II,
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: franz.duca@meduniwien.ac.at

Doppelbefund: Patientin mit AL- und ATTR-Amyloidose

R. Rettl¹, H. Agis², R. Kain³, D. Bonderman¹

Aus der ¹Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, der ²Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, und dem ³Klinischen Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

Eine 78-jährige Patientin mit progredienter Dyspnoe-Symptomatik wurde zur weiteren Abklärung aus einem peripheren Krankenhaus an die kardiologische Spezialambulanz für Amyloidose der Medizinischen Universität Wien überwiesen.

■ Anamnese

Die Patientin präsentierte sich mit Belastungsdyspnoe (NYHA-Klasse 3), welche sich vor ca. 10 Jahren erstmals manifestiert und sich innerhalb des letzten Jahres zunehmend verstärkt hatte. Anamnestisch ließen sich zwei rezente Hospitalisationen aufgrund kardialer Dekompensation mit therapeutischer intravenöser Diurese erheben. Die Patientin beschrieb eine Angina-pectoris-Symptomatik bei moderater körperlicher Belastung (Canadian Cardiovascular-Society- [CCS-] Klasse II) und berichtete von stets hypotonen Blutdruckwerten. Vertigo und präsynkopale oder synkopale Ereignisse wurden negiert. Hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen war die Familienanamnese unauffällig.

Neben laufender oraler Antikoagulation mit Apixaban zählte auch eine diuretische Therapie mit Furosemid zur Standardtherapie der Patientin.

■ Klinik

Die Patientin präsentierte sich mit beidseits ausgeprägten Beinödemen sowie feuchten Rasselgeräuschen über dem rechten basalen Lungenflügel.

■ Diagnostische Abklärung

Bei der Auskultation des Herzens zeigten sich keine Auffälligkeiten. Im Niedervoltage-Elektrokardiogramm konnte ein Vorhofflimmern detektiert werden, welches erstmalig vor 5 Jahren diagnostiziert worden war.

Laborchemisch ließen sich erhöhte Werte von NT-proBNP (2362,0 pg/ml) und

Troponin T (40 ng/l) feststellen. Eine bereits durchgeführte Koronarangiographie zeigte lediglich Wandunregelmäßigkeiten im Koronargeäßsystem.

Bei vorbekannter hypertropher Kardiomyopathie wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Dabei konnte neben vergrößerten Vorhöfen ein normal großer linker Ventrikel mit höhergradiger konzentrischer Hypertrophie (Dicke des interventrikulären Septums 23 mm) und visuell normaler systolischer Funktion dargestellt werden, wobei bei reduzierter longitudinaler Funktion („global longitudinal strain“ [GLS] 5,3 %) die apikalen Segmente deutlich besser kontraktile imponierten („apical sparing“). Die Funktion des rechten Ventrikels zeigte sich jedoch nicht beeinträchtigt.

Zur genaueren Darstellung der kardialen Strukturen wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) veranlasst. Es präsentierte sich das Vollbild einer kardialen Amyloidose mit teils subendokardialer, teils transmuraler Kontrastmittelanreicherung (positives „late gadolinium enhancement“ [LGE]). Mit T1-Mapping wurde ein deutlich er-

höhtes extrazelluläres Volumen (ECV) nachgewiesen (63,9 %).

Aufgrund von Klinik, Laborbefunden und Bildgebung bestand der Verdacht auf eine Speichererkrankung. Die Ganzkörperknochenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure-Radionuklid (DPD-Scan) ergab eine moderate kardiale Tracer-Anreicherung (Perugini-Grad 2) (Abb. 1). Die genetische Analyse des TTR-Gens lieferte ein negatives Ergebnis, womit eine hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) ausgeschlossen werden konnte.

Bei vorbekannter monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) folgte eine Serum- und Harndiagnostik. Neben einer verminderten freien Kappa-/Lambda-Leichtketten-Ratio lieferte die Immundefixationselektrophorese den Hinweis auf Immunglobulin-G-Lambda- und freie Lambda-Leichtketten im Serum sowie im Harn. Die folgende Knochenmarksbiopsie aus dem Beckenkamm lieferte Hinweise auf eine Gefäßwand-Amyloidose, jedoch ohne eindeutigen immunhistochemischen Nachweis von Leichtketten-Amyloid.

Bei polyneuropathischen Beschwerden erfolgte eine neurologische Vorstellung sowie eine elektroneurographische Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, deren Befund mit dem Vorliegen einer axonalen sensomotorischen Polyneuropathie vereinbar war.

■ Diagnose

Bei vorliegender Befundkonstellation wurde im interdisziplinären Amyloidose-Board die Empfehlung zur Durchführung einer Endomyokardbiopsie gestellt. Nach histologischer Aufarbeitung des Präparats und Durchführung einer Kongorot-Färbung zeigten sich Hinweise für das Vorliegen von Amyloid im Myokard (Abb. 2). Die folgende immunhistochemische Subtypisierung lieferte eine positive Reaktion mit Antikörper



Abbildung 1: Moderate kardiale Tracer-Anreicherung (Grad 2 nach Perugini) in der Ganzkörperknochenszintigraphie (exemplarische Darstellung).

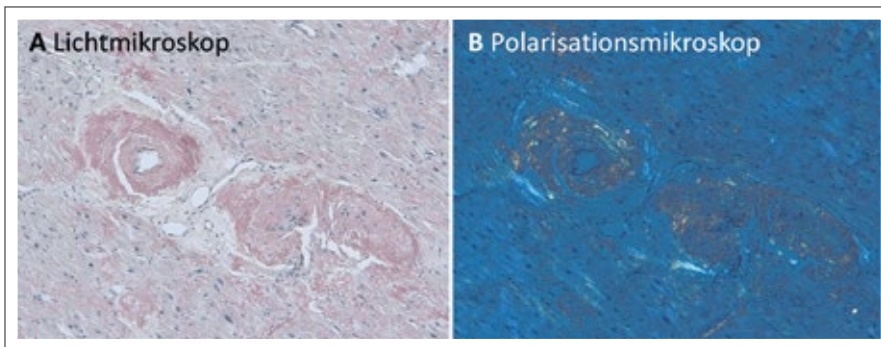


Abbildung 2: Kongorot-Färbung von myokardialem Gewebe mit Amyloidose (exemplarische Darstellung).

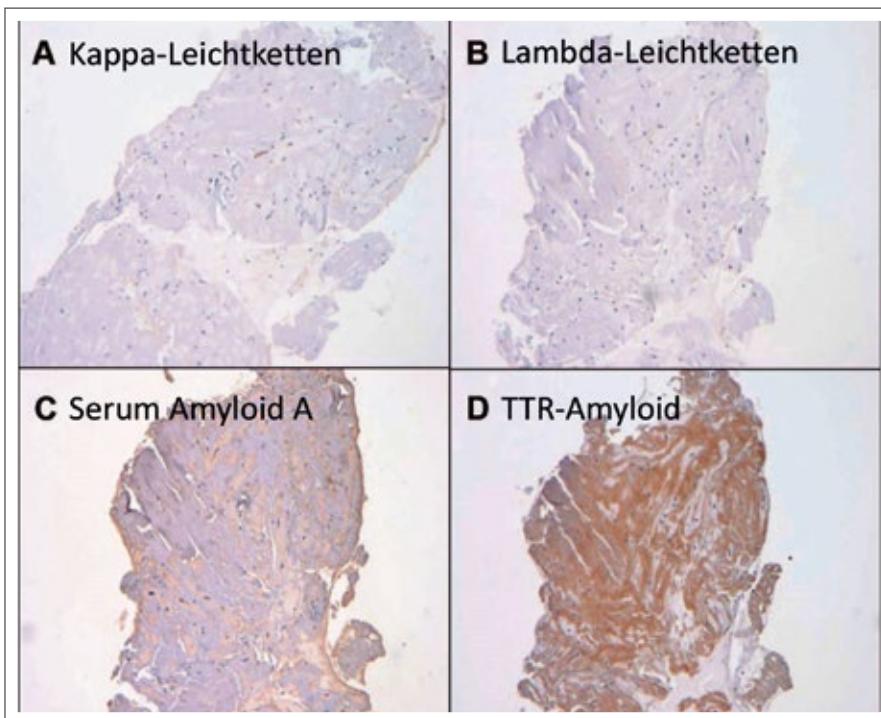


Abbildung 3: Immunhistochemische Färbung zur Subtypisierung bei vorliegender Amyloidose (exemplarische Darstellung): Stark positive Reaktion mit Antikörper gegen TTR-Amyloid sowie schwach positive Reaktion mit Antikörper gegen Serum Amyloid A. TTR: Transthyretin

gegen Lambda-Amyloid, vereinbar mit einer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose). Auffällig erschien auch eine deutliche Reaktion mit Antikörper gegen Transthyretin (TTR), weshalb letztendlich die Diagnose einer biptisch gesicherten, kombinierten AL- und ATTR-Amyloidose des Herzens gestellt werden konnte (Abb. 3).

■ Therapie

Da Patienten mit AL-Amyloidose und kardialer Beteiligung eine schlechte Prognose haben, wurde seitens der onkologischen Spezialambulanz für Amy-

loidose alsbald ein Bortezomib-basiertes Therapieschema etabliert. Aufgrund von Krankheitsprogression erfolgte nach 6 Monaten eine Umstellung auf ein Daratumumab-basiertes Therapieschema. Auf eine spezifische Therapie der ATTR-Kardiomyopathie (Wildtyp) konnte aufgrund fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht zurückgegriffen werden.

■ Krankheitsverlauf

Trotz optimaler medikamentöser Therapie war die Erkrankung progredient. Die Patientin präsentierte sich mit kontinu-

ierlich steigenden NT-proBNP-Werten und musste aufgrund kardialer Dekompensation wiederholt stationär aufgenommen werden. Die Diuresetherapie wurde um Xipamid erweitert und es erfolgten laufend ambulante Therapiezyklen zur forcierten intravenösen Diurese. Nach Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit Elotuzumab/IMiD konnte ein leichter Rückgang der freien Lambda-Leichtketten erreicht werden. Derzeit befindet sich die Patientin in einem stabilen Zustand und unterliegt engmaschigen Kontrollen auf der onkologischen sowie kardiologischen Spezialambulanz für Amyloidose.

■ Zusammenfassung

Die frühzeitige Diagnosestellung einer kardialen Amyloidose spielt eine essenzielle Rolle in Bezug auf den Therapieerfolg und hat einen großen Einfluss auf die Prognose. Auch wenn aufgrund moderner Algorithmen die Diagnose einer kardialen Beteiligung im Rahmen einer Amyloidose in den meisten Fällen nicht-invasiv gestellt werden kann, stellt die Endomyokardbiopsie bei unklaren Befundkonstellationen oder speziellen Fragestellungen weiterhin den Goldstandard dar.

Fazit für die Praxis

Bei Verdacht auf kardiale Amyloidose sollte die umfassende Abklärung in jedem Fall die beiden häufigsten Amyloidose-Formen, welche sich kardial manifestieren können, beinhalten. Dies sind die Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) und die Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose). Da hierfür eine interdisziplinäre Zusammenarbeit essenziell ist, wird eine Überweisung an ein spezialisiertes Amyloidose-Zentrum empfohlen, von dessen Know-how die Patienten profitieren.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. univ. René Retzl
Universitätsinstitut für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: rene.rettl@meduniwien.ac.at

Herzinsuffizienz bei Patient mit hereditärer ATTR-Amyloidose

C. Reiter

Aus dem Kepler Universitätsklinikum Linz – Med Campus III. – Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Ein Mitte 70-jähriger Mann wurde aufgrund von Herzinsuffizienz mit Belastungsdyspnoe und zunehmender Leistungseinschränkung (NYHA-Stadium II) an die kardiologische Abteilung des Kepler Universitätsklinikum, Linz, zugewiesen.

■ Anamnese

Der Patient gab an, dass die Beschwerden bereits vor einem knappen Jahr schleichend begonnen und in den letzten Wochen an Intensität zugenommen hätten. Zuletzt waren ihm gelegentlich Beinödeme aufgefallen. Der Patient berichtete auch über Hyp-/Parästhesien an beiden unteren Extremitäten. Er wies Narben an beiden Handgelenken auf, die von zwei Operationen bei bilateralem Karpaltunnelsyndrom herrührten, die im Alter von Mitte 60 Jahren erfolgt waren.

An weiteren Vorerkrankungen waren eine arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie Vorhofflimmern zu erheben. Sechs Monate zuvor war eine elektrische Kardioversion in einem

auswärtigen Krankenhaus erfolgt. Die bestehende medikamentöse Therapie umfasste Apixaban, Atorvastatin, Valsartan/Hydrochlorothiazid, Sotalol und Spironolacton.

■ Klinik

Bei der Erstpräsentation bestanden Beinödeme und eine ausgeprägte Pallorhypästhesie.

■ Abklärung

Die Echokardiographie ergab eine Linksventrikelhypertrophie mit einer interventrikulären Septumdicke von 13 mm, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 60 %, eine restriktive diastolische Funktionsstörung und dilatierte Vorhöfe (Abb. 1).

■ Differentialdiagnostische Überlegungen

Als Ursache für die Linksventrikelhypertrophie wurden die arterielle Hypertonie, eine hypertrophe Kardiomyopathie oder kardiale Amyloidose in Betracht

gezogen. Da Hypertrophie-Zeichen im 12-Kanal-EKG bei einem Sokolow-Index von 2,63 mV fehlten, wurde primär eine Amyloidose vermutet (Abb. 2).

■ Weitere Abklärung

Zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose erfolgte eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT). Im T1-Mapping imponierte eine deutliche Erhöhung der Signalintensität auf > 1100 SI und in den Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenzen stellte sich das für eine kardiale Amyloidose typische Bild einer diffusen, homogenen, myokardialen Anreicherung dar (Abb. 3).

■ Diagnosesicherung ATTR-Amyloidose

Anschließend erfolgte die Sub-Differenzierung der Amyloidose. Zum Ausschluss einer Leichtketten-Amyloidose erfolgte eine Immunfixation in Harn und Serum, welche einen unauffälligen Befund ergab. Im nächsten Schritt, einer ^{99m}Tc -Diphosphono-1,2-Propandicarbonsäure- (DPD-) Knochenszintigraphie, wurde eine myokardiale Traceranreicherung nachgewiesen. Damit konnte die Diagnose einer Transthyretin- (ATTR-) Amyloidose gesichert werden. Es wurde eine Blutprobe für eine genetische Abklärung versandt und eine Therapie mit Grüntee-Extrakt verordnet.

■ Vorbereitung für eine Therapie mit Tafamidis

Ein Mittel der Wahl für die Therapie der ATTR-Amyloidose ist der Transthyretin-stabilisierende Wirkstoff Tafamidis. Der Datenlage zufolge senkt Tafamidis die Mortalität und die Rehospitalisationsrate. Für die Anwendung von Tafamidis war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Nachweis einer Polyneuropathie erforderlich. Eine Elektroneurographie bestätigte den Befund einer mittelgradigen sensomotorischen, axonal betonten Polyneuropathie.

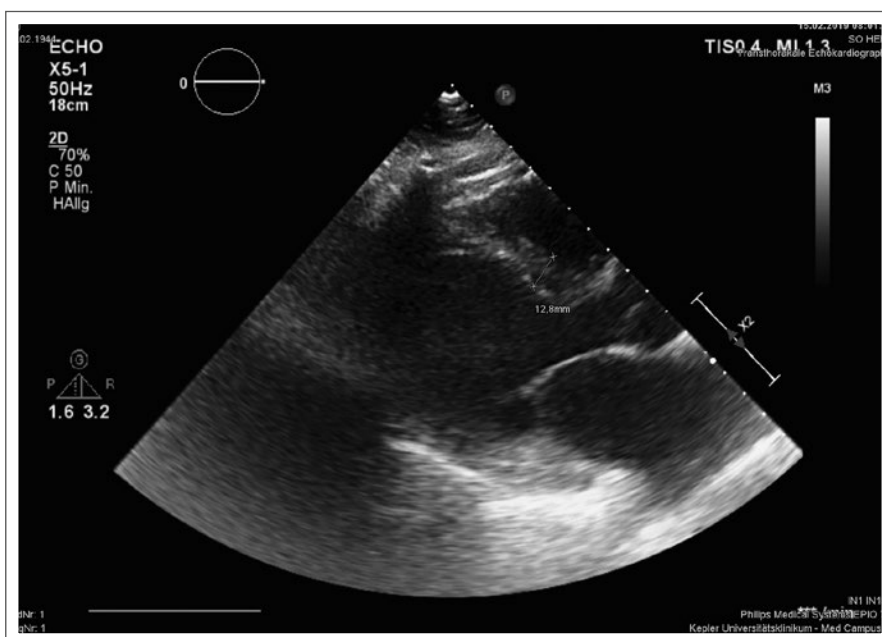


Abbildung 1: Echokardiographie: Hypertrophierter linker Ventrikel bei einer interventrikulären Septumdicke von 13 Millimetern mit dilatiertem linkem Vorhof.



Abbildung 2: 12-Kanal-EKG: Keine Anzeichen für Linksherzhypertrophie (Sokolow-Index 2,63 mV).

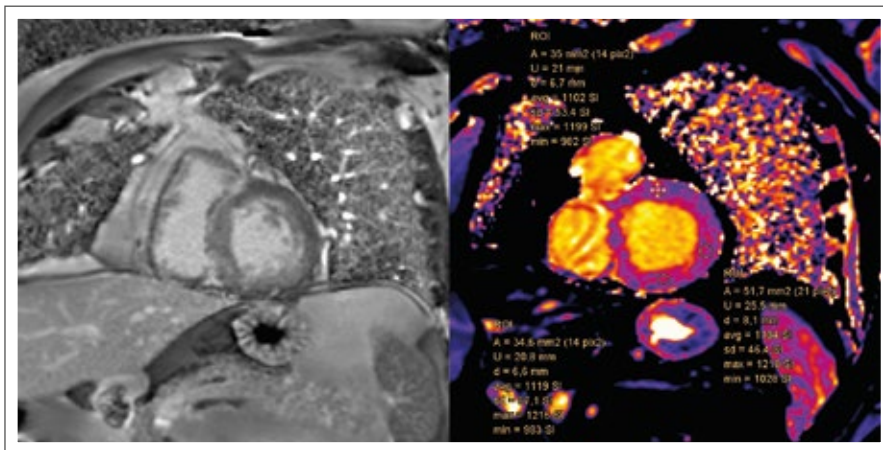


Abbildung 3: Magnetresonanztomographie: Hypertrophierter linker Ventrikel mit diffuser Anreicherung in der Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenz (links) und Erhöhung im T1-Mapping auf > 1100 SI (rechts) passend zum Befund einer kardialen Amyloidose.

■ Diagnose der hereditären ATTR-Amyloidose

Auf Basis der genetischen Untersuchung konnte die Diagnose einer hereditären ATTR-Amyloidose mit kardialer Beteiligung und Polyneuropathie bei Val142Ile-Mutation gestellt werden.

■ Therapie mit Tafamidis

Da die Krankenkasse die Kostenübernahme für Tafamidis ablehnte, wurde der Wirkstoff über ein „Compassionate Use“-Programm bezogen.

■ Verlauf

In den bisher fünf Monaten der Therapie mit Tafamidis 61 mg/d kam es zu keiner signifikanten Krankheitsprogression und zu keiner neuerlichen Hospitalisation aufgrund einer kardialen Dekompensation.

■ Zusammenfassung

Dieser Patientenfall illustriert die typische Symptomatik einer Transthyretin-(ATTR-) Amyloidose mit kardialer und neurologischer Beteiligung. Der Manifestation einer Herzinsuffizienz gehen oft weitere Symptome wie ein Karpaltunnelsyndrom als Folge der Amyloid-Ablagerung mehrere Jahre voraus.

Zum Zeitpunkt der Erstpräsentation an der kardiologischen Abteilung war die linksventrikuläre Hypertrophie noch nicht sehr ausgeprägt. Ohne Beachtung der Polyneuropathie-Symptomatik hätte man die Symptomatik durchaus auch auf die arterielle Hypertonie zurückführen können. Die kardiale MRT mit T1-Mapping- und Late-Gadolinium-Enhancement-Sequenzen ermöglichte die „Blickdiagnose“ der kardialen Amyloidose. Zur exakten Differenzierung der Amyloidoseform folgte eine umfassende

Relevanz für die Praxis

Die Transthyretin-(ATTR-) Amyloidose ist immer noch eine unterdiagnostizierte Erkrankung mit hoher Dunkelziffer. Trotz verbesserter diagnostischer Möglichkeiten, wie der kardialen Magnetresonanztomographie mit Einführung von Mapping-Techniken oder der ^{99m}Tc-Diphosphono-1,2-Propanedicarbonsäure- (DPD-) Knochenszintigraphie, und der Zulassung neuer Substanzen, mit denen der Krankheitsverlauf verzögert und die Mortalitäts- und Hospitalisationsrate gesenkt werden können, wird die Diagnose leider häufig spät oder gar nicht gestellt.

Da die ATTR-Amyloidose eine chronisch progrediente Erkrankung mit schlechter Prognose ist, kommt der frühen Krankheitserkennung große Bedeutung zu. Insbesondere bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienzsymptomatik und begleitenden neurologischen oder gastrointestinalen Symptomen sollte an dieses Krankheitsbild gedacht werden. Eine der „Red Flags“ ist ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom. Wie auch dieser Fallbericht illustriert, vergehen zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung einer Amyloidose oft mehrere Jahre. Die Latenzzeit könnte durch ein gesteigertes Bewusstsein der Ärzteschaft hinsichtlich der anamnestischen und klinischen Warnzeichen der kardialen Amyloidose verringert werden.

Evaluation anhand eines Algorithmus. Letztlich konnte dem Patienten eine spezifische Therapie mit Grüntee-Extrakt und Tafamidis angeboten werden. Die Stabilisierung von Transthyretin durch Tafamidis senkt der Datenlage zufolge die Mortalität und die Rehospitalisationsrate. Während der bisherigen fünfmonatigen Therapie mit Tafamidis kam es zu keiner signifikanten Krankheitsprogression und es war keine neuerliche Hospitalisation aufgrund einer kardialen Dekompensation erforderlich.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Reiter

Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Kepler Universitätsklinikum

Med Campus III.

A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9

E-Mail:

Christian.Reiter@kepleruniklinikum.at

Ein Patient mit dualer Pathologie: Aortenklappenstenose und ATTR-Amyloidose

C. Nitsche

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

Abkürzungsverzeichnis:

ATTR	Transthyretin-Amyloidose
CA-AS	Cardiac Amyloidosis in severe aortic stenosis
DPD	Diphosphono-1,2-Propandicarbonsäure
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
LV-Hypertrophie	Linksventrikelhypertrophie
NYHA	New York Heart Association
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TTR	Transthyretin

Ein Mitte 80-jähriger Mann wurde vom niedergelassenen Kardiologen zur weiteren Abklärung bei Aortenstenose und progredienter Belastungsdyspnoe (NYHA-Stadium III) an die kardiologische Abteilung der Medizinischen Universität Wien zugewiesen.

Anamnese

Der Patient berichtete, seine Belastbarkeit habe sich seit etwa einem Jahr schleichend reduziert. Neben einer ausgeprägten Atemnot mache sich bei leichter körperlicher Anstrengung zudem ein Schwindel bemerkbar, der den Patienten wesentlich in seiner Gangsicherheit einschränke. Stattgehabte Synkopen wurden verneint. Im Tagesverlauf zunehmende Beinödeme seien dem Patienten seit etwa einem Jahr aufgefallen. Mit besagtem Beschwerdebild sei der Patient vor etwa einem Monat beim niedergelassenen Kardiologen vorstellig geworden, der mittels Echokardiographie eine Aortenklappenstenose festgestellt habe.

An Begleiterkrankungen waren eine Hyperurikämie, eine chronische Niereninsuffizienz, eine euthyreote Struma diffusa sowie ein Z. n. Prostataktomie bei Adenokarzinom der Prostata bekannt. Die orale Medikation bei der ambulanten Erstvorstellung umfasste Allopurinol und Lasix.

Klinik

Bei Erstbegutachtung präsentierte sich der Patient mit deutlich ausgeprägten bilateralen prätibialen Beinödem bis zum Knie reichend. Die 6-Minuten-Gehdistanz lag mit 280 Metern deutlich unter der Norm.

Diagnostische Abklärung

In der transthorakalen Echokardiographie zeigte sich eine leicht reduzierte systolische Linksventrikelfunktion (EF biplan 45 %, GLS -12,6 %) mit deutlich besserer Kontraktilität der apikalen im Vergleich zu den basalen Segmenten. Hinsichtlich der Aortenklappe fanden sich ein mittlerer transvalvulärer Druckgradient von 22 mmHg, eine maximale Geschwindigkeit von 3,2 m/s und eine Klappenöffnungsfläche von 0,5 cm² bei einem Schlagvolumenindex von 21 ml/m². Zusätzlich zeigte sich eine hochgradige konzentrische Linksventrikelverdickung mit einer interventrikulären Septumdicke von 20 mm.

Zur weiteren Abklärung wurde die Durchführung einer Dobutamin-Stress-echokardiographie eine Woche später vereinbart. In dieser konnte bei Anstieg des mittleren Druckgradienten auf 42 mmHg und der maximalen Geschwindigkeit auf 4,2 m/s das Vorliegen einer True-severe-low-flow-low-gra-



Abbildung 1: Positiver kardialer Traceruptake im DPD-Scan

dient-Aortenklappenstenose verifiziert werden.

Eine hochgradige Aortenklappenstenose führt durch die erhöhte linksventrikuläre Nachlast in vielen Fällen zu einer beträchtlichen Linksventrikelhypertrophie. Bei Vorliegen anderer „red flags“ sollte jedoch auch an eine duale Pathologie von Aortenklappenstenose und kardialer Amyloidose gedacht werden.

Neben dem „low-flow pattern“ war bei diesem Patienten die Diskordanz von LV-Hypertrophie und EKG auffällig, welches einen Sokolow-Lyon-Index von lediglich 1,0 ergab und somit die beträchtliche LV-Masse nicht adäquat widerspiegelte.

■ Weitere Abklärung, Diagnosestellung

Eine ^{99m}Tc -DPD-Knochenszintigraphie und der Ausschluss von pathologischen Leichtketten in Serum und Harn bestätigten in weiterer Folge das gleichzeitige Vorliegen einer kardialen Transthyretin-Amyloidose. Eine zugrunde liegende Mutation des TTR-Gens wurde mittels genetischer Analyse ausgeschlossen.

■ Therapie

In der interdisziplinären Heart-Team-Sitzung wurde zur Behandlung der Aortenstenose eine minimalinvasive TAVI beschlossen, die in der Folge komplikationslos implantiert werden konnte. Wurde früher vermutet, dass eine TAVI bei CA-AS zwecklos sei, so konnten rezente Studien den prognostischen Nutzen eines Klappenersatzes bei diesen Patienten unter Beweis stellen.

Zusätzlich wurde der Patient auf Tafamidis eingestellt, eine TTR-spezifische Therapie, die seit Kurzem in Österreich zur Verfügung steht. Tafamidis stabilisiert TTR-Tetramere, welche in der Folge nicht mehr so leicht dissoziieren und sich im Gewebe ablagern. Bei Patienten mit ATTR-Kardiomyopathie konnte für

Tafamidis versus Placebo ein signifikanter Überlebensvorteil gezeigt werden.

Ob eine TTR-spezifische Therapie bei Patienten mit CA-AS zusätzlich zum Klappenersatz tatsächlich einen weiteren prognostischen Benefit erzielt, wurde bis dato nicht getestet und erfordert dringend eine randomisierte Studie.

■ Verlauf

Der Patient präsentierte sich bei der ambulanten Kontrolle 3 Monate nach TAVI in stabilem klinischem Zustand, mit lediglich geringen Beinödemen und laborchemisch fallenden kardialen Biomarkern im Vergleich zu vor der Intervention.

■ Zusammenfassung

Bei diesem Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III war echokardiographisch eine Aortenklappenstenose nachweisbar. Neben der Dis-

kordanz von ausgeprägter Hypertrophie und EKG-Befund wies ein „low-flow pattern“ im Echo auf eine gleichzeitig bestehende kardiale Amyloidose hin. Anhand des Befundes der Knochenszintigraphie und des Ausschlusses von pathologischen Leichtketten in Serum und Harn wurde die Diagnose einer kardialen ATTR gestellt.

Drei Monate nach TAVI und Beginn einer spezifischen ATTR-Therapie mit Tafamidis war der klinische Zustand des Patienten stabil und die kardialen Laborparameter hatten sich gebessert.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Nitsche
Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–21
E-Mail:
christian.nitsche@meduniwien.ac.at

■ Fazit für die Praxis

Bei etwa jedem achten bis zehnten TAVI-Patienten liegt neben der Aortenklappenstenose zusätzlich eine kardiale Amyloidose vor. „Red flags“, die auf diese duale Pathologie hinweisen können, sind eine „voltage/mass discordance“, ein „low-flow pattern“ und weitere mögliche Manifestationen einer ATTR-Amyloidose wie ein (bilaterales) Karpaltunnelsyndrom. Bei klinischem Verdacht auf eine CA-AS sollten weitere diagnostische Schritte eingeleitet werden, welche in erster Konsequenz eine DPD-Knochenszintigraphie und eine Leichtkettenanalyse in Serum und Harn umfassen. Die DPD-Knochenszintigraphie erlaubt bei unauffälliger Leichtkettenanalyse die nicht-invasive Diagnosestellung einer kardialen ATTR. Bei Verdacht auf kardiale Amyloidose und Nachweis abnormer Leichtketten ist unter Umständen eine Endomyokardbiopsie erforderlich.

Aktuelle Studien haben für die TAVI einen Überlebensvorteil bei Patienten mit CA-AS gezeigt. Ob eine TTR-spezifische Therapie in diesem Patientenkollektiv einen zusätzlichen klinischen Nutzen bringt, muss durch zukünftige Studien geklärt werden.

■ Kasuistiken – Zusammenfassende Betrachtung

Die in dieser Publikation zusammengestellten Fallberichte verschiedener Autorinnen und Autoren zeigen unterschiedliche Manifestationen und Ausprägungen der CA.

Daraus können allgemein gültige „Erkenntnisse“ abgeleitet werden:

1. Die Diagnose der CA wird in den meisten Fällen sehr spät im Verlauf der Erkrankung gestellt. Dies hängt nicht zuletzt mit dem fehlenden Gewährsein für diese Erkrankung zusammen. Publikationen wie das vorliegende Sonderheft sollen dieses Bewusstsein erhöhen. Besonders wird hier mehrfach auf sogenannte „red flags“ hingewiesen, die wegweisend für die Diagnose sein können. Hervorzuheben sind dabei (i) ein aktuelles oder bereits weit zurückliegendes Karpaltunnel-Syndrom oder eine Spinalkanalstenose, (ii) die fehlende R-Progression in den Brustwandableitungen im EKG oder eine Pseudo-Vorderwandinfarktbild ohne entsprechende Koronaranamnese, (iii) eine Diskrepanz zwischen Linkshypertrophie in der Bildgebung und fehlenden Amplitudenkriterien im EKG, (iv) das sogenannte „cherry-on-top“-Phänomen in der Speckle-Tracking-Echokardiographie und nicht zuletzt (v) der häufig in Verbindung mit der Linkshypertrophie auftretende Perikarderguss.
2. Die rasche Diagnose ist entscheidend für den Verlauf und die Ausprägung der Erkrankung. Die gilt für die CA allgemein und ganz besonders für die AL-Amyloidose, der eine maligne hämatologische Erkrankung zugrunde liegt, wie das in einer Falldarstellung eindrucksvoll vermittelt wird.
3. Besonders bei (paradoxe) „low-flow, low-gradient“-Aortenstenose ist eine zusätzliche CA in Betracht zu ziehen. Aktuelle Daten zeigen, dass die Prävalenz einer CA bei Aortenstenose an die 15 %, bei Patienten mit (paradoxe) „low-flow, low-gradient“-Aortenstenose bis zu 30 % beträgt. Die Veranlassung einer DPD-Szintigraphie und einer Immunfixation in Serum und Harn sollten in Zukunft fixer Bestandteil der Routinediagnostik bei dieser Erkrankung werden.
4. Eine variante ATTR-Amyloidose ist selbst bei älteren Patienten oder bei fehlender Familienanamnese nicht auszuschließen. Die Sequenzierung des Transthyretin-Gens ist die einzige Möglichkeit, um die ATTRv von der nicht-mutanten ATTRwt-Amyloidose zu unterscheiden. Dies hat nicht nur Auswirkungen auf die Familienberatung und Prognoseeinschätzung, sondern derzeit auch noch auf die Auswahl der Therapie: Während der Transthyretin-Stabilisator Tafamidis für beide ATTR-Formen zugelassen ist, beschränkt sich die Zulassung für die Therapie mit sogenannten RNA-

Silencern (Patisiran, Inotersen) zur Verminderung der Transthyretinsynthese derzeit auf die ATTRv.

5. MGUS und damit verbunden der Nachweis von freien Leichtketten im Serum u/o Harn ist ein häufiger Befund bei älteren Menschen. Die Prävalenz bei > 70-jährigen Patienten beträgt 5–10 %. In diesem Fall ist die exakte immunhistochemische Zuordnung der Amyloidose im Hinblick auf eine effektive Therapie besonders wichtig. Wie in einem Fallbeispiel gezeigt wird, können AL- und ATTR-Amyloidose auch gleichzeitig vorliegen. Es ist jedoch ebenso gut möglich, dass trotz Nachweis freier Leichtketten immunhistochemisch eine ATTR-Amyloidose gefunden wird. In derart unklaren Situationen ist eine Organbiopsie unerlässlich. In der Regel wird das am stärksten betroffene Organ, welches mit geringstem Aufwand/Risiko einer Biopsie zugänglich ist, untersucht.
6. Das Vorliegen anderer kardialer Erkrankung wie einer KHK oder einer Klappenerkrankung (siehe oben) schließt ein CA nicht aus. Bei Vorliegen von „red flags“ soll daher die Diagnostik mittels DPD-Szintigraphie und Immunfixation in Serum und Harn fortgeführt werden.

In diesem Sinne zeigen die vorgestellten Beispiele nicht nur die Besonderheit einzelner Patientenschicksale, sondern verweisen auch auf die Allgemeingültigkeit verschiedener Beobachtungen und Vorgehensweisen für den Einsatz in der täglichen Routine. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, kann die Diagnose der CA rasch und mit geringem Aufwand anhand eines diagnostischen Algorithmus, wie er kürzlich im Konsensusdokument österreichischer Expertinnen und Experten [1] veröffentlicht wurde, gestellt werden.

Literatur:

1. Bonderman G, Pözl G, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 742–61.

Korrespondenzadressen:

Primaria Assoz. Profⁱⁿ Priv. Dozⁱⁿ

Dr.ⁱⁿ Diana Bonderman

5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie

Klinik Favoriten

A-1100 Wien, Kundratstraße 3

E-Mail: diana.bonderman@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pözl

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie

Medizinische Universität Innsbruck

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-Mail: gerhard.poelzl@tirol-kliniken.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln.**Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Weichkapsel enthält 61 mg mikronisiertes Tafamidis. Sonstiger Bestandteil: Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Kapselhülle:** Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Gereinigtes Wasser. **Kapselinhalt:** Macrogol 400 (E 1521), Polysorbat 20 (E 432), Povidon (K 90), Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321). **Druckfarbe (Opacode weiß):** Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), Gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Titandioxid (E 171), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das Nervensystem, **ATC-Code:** N07XX08. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Oktober 2020. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

PP-VYN-AUT-0348/02.2021
P14667

Impressum

Herausgeber/Chief Editor: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie mit Ambulanz Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37, E-Mail: kurt.huber@gesundheitsverbund.at

Co-Herausgeber/Co-Editor: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Innere Medizin 1 mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, A.ö. Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH, A-5280 Braunau, Ringstraße 60, E-Mail: johann.auer@khbr.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag Ges.m.b.H, A-8962 Gröbmring, Mitterbergstraße 36

**TRANSTHYRETIN-AMYLOIDOSE
IST LEBENSBEDROHLICH ¹**

VYND AQEL
KANN PATIENTEN HELFEN
LÄNGER ZU LEBEN
MIT WENIGER HOSPITALISIERUNGEN ²



**Erste und einzige zugelassene
Behandlung von ATTR-CM ^{*, 3, 4}**

^{*}ATTR-CM=transthyretin amyloid cardiomyopathy

REFERENZEN:

1. Witteles RM et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. JACC Heart Fail. 2019 Aug;7(8):709-716.
2. Maurer MS et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
3. Fachinformation Vyndaqel 61mg (Stand Oktober 2020)
4. EMA European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu> (Stand Februar 2021)



Fachkurzinformation siehe Seite 19

WWW.VERDACHTUNDDIAGNOSE.AT – hier erfahren Sie mehr über ATTR-CM.



www.pfizer.at



www.pfizermed.at

Pfizer Corp. Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien
www.pfizermed.at