

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Clinical Shortcuts: Der  
hypertrophierte Ventrikel – (TTR-)**

**Amyloidose und  
Anderson-Fabry-Disease**

Auer J, Pichler R, Pözl G

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2019; 26*

*(5-6), 138-142*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Member of the



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care



EUROPEAN  
SOCIETY OF  
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE



**ÖKG**  
Österreichische  
Kardiologische  
Gesellschaft

# Herzschrittmacher Curriculum 2021

Theoretischer Sachkunde-Kurs

20.-22. September 2021

Schloß Wilhelminenberg, Wien

[Download Programm](#)



**ÖKG**  
Österreichische  
Kardiologische  
Gesellschaft

## Crashkurs ICD- und CRT-Therapie

Von Theorie zu Praxis

15. bis 16. Oktober 2021, Salzburg



**AG Rhythmologie**

**ARBEITSGRUPPE RHYTHMOLOGIE DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT**

Anmeldung online erbeten unter:

<https://registration.maw.co.at/icd21>

[www.atcardio.at](http://www.atcardio.at)

Kontakt:



Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft  
Tel.: +43 1 536 63-85 oder -34, E-mail: [kardio@maw.co.at](mailto:kardio@maw.co.at)  
Ansprechperson: Marielle Wenning, Barbara Horak  
[www.maw.co.at](http://www.maw.co.at)

# Der hypertrophierte Ventrikel – (TTR-) Amyloidose und Anderson-Fabry-Disease

J. Auer<sup>1</sup>, R. Pichler<sup>2</sup>, G. Pölzl<sup>3</sup>

Aus der <sup>1</sup>Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Intensivmedizin, Krankenhaus St. Josef Braunau, dem <sup>2</sup>Institut für Nuklearmedizin, Neuromedcampus, Kepler Universitätsklinikum Linz und der <sup>3</sup>Abteilung für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck

## Kardiale (TTR-) Amyloidose

### ■ Facts

- Amyloidosen sind eine heterogene Gruppe von Multisystemerkrankungen.
- Ablagerung von Amyloidfibrillen im Extrazellulärraum
- Verschiedene pathogenetische Prozesse triggern eine Ablagerung von unterschiedlichen Proteinen, die sich in einer  $\beta$ -Faltblattstruktur antiparallel anordnen und unlösliche, der Proteolyse widerstehende Strukturen (Fibrillen/Plaques) bilden.
- Sie führen durch mechanische Effekte und lokalen oxidativen Stress zu einer Dysfunktion der jeweiligen Organe.
- Amyloidosen betreffen Herz, Nieren, Nervensystem, Gastrointestinaltrakt, Haut und Leber.
- Mehr als die Hälfte der Todesfälle ist durch die kardiale Mitbeteiligung bedingt.
- Das klinische Bild der kardialen Amyloidose entspricht dem einer restriktiven Kardiomyopathie mit hypertrophem Phänotyp und diastolischer Herzinsuffizienz.
- Amyloidablagerungen im kardialen Reizleitungssystem können zusätzlich durch verschiedene Leitungsblöcke und Arrhythmien verursacht werden.

### ■ Amyloidose Formen

- Leichtkettenamyloidose (AL): Ablagerung von Immunglobulin-Leichtkettenproteinen im Rahmen einer monoklonalen Gammopathie, z. B. bei multiplem Myelom oder eines anderen B-Zell-Lymphoms.
- Serumamyloid-A-Amyloidose (AA): Ablagerung von Serumamyloid A (Akute-Phase-Protein); bei chronischen Infektionen wie chronischer Osteomyelitis, Tuberkulose, Syphilis oder Lepra; chronisch-entzündliche Erkrankungen wie familiäres Mittelmeerfieber, rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn; Nierenbeteiligung häufiger als kardiale Manifestation.
- Hereditäre Amyloidose (Transthyretin-Amyloidose, ATTR): Ablagerungen einer amyloidogenen Variante des Transthyretins (Präalbumin), eines überwiegend (> 95 %) in der Leber gebildeten Plasmaproteins, das für den Transport von L-Thyroxin und Vitamin A im Blut verantwortlich ist; zahlreiche verschiedene Genvarianten; periphere Polyneuropathie, Herz.
- Senile systemische Amyloidose (SSA) – betrifft nahezu 25 % der > 80-jährigen Menschen und ist verursacht durch Wildtyp-Transthyretin (TTR); nahezu immer Herz, häufig Karpaltunnelsyndrom, selten Spinalkanalstenose und PNP.
- Atriale Amyloidose (AANP): Ablagerung von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) als Amyloid isoliert in den Vorhöfen; dünne lineare Ablagerung unter dem Endokard; Inzidenz nimmt mit dem Lebensalter zu (> 90 % in der 9. Lebensdekade), kann jedoch auch bei jüngeren Patienten mit Klappenerkrankungen oder Vorhofflimmern auftreten; klinische Relevanz dzt. noch unklar.
- $\beta$ 2-Mikroglobulin-Amyloidose: bei langjähriger terminaler Niereninsuffizienz; Ablagerung von Untereinheiten des durch die Dialyse nur ungenügend entfernten  $\beta$ -Mikroglobulins; zumeist Knochen und Gelenke; der klinische Effekt der Ablagerung in Myokard, Perikard und den Herzklappen ist minimal.

### Kardiale TTR-Amyloidose

- Amyloidogene genetische Variante des Transthyretins (m-TTR)
- Wildtyp-Transthyretin- (TTR-) Amyloidose (wt-TTR) = senile Amyloidose
- m-TTR-Amyloidose in Endemiegebieten (Portugal, Schweden) häufig, in Österreich selten
- exakte Prävalenz der wt-TTR-Amyloidose unklar:
  - bei HF-PEF bis 20 %
  - bei Transkatheter-Aortenklappenersatz bis zu 15 %
  - bei Linksventrikelhypertrophie bis 5 % (je dicker das Myokard, desto wahrscheinlicher)
  - > 85. Lebensjahr bis 25 %

## ■ Klinik

- Herzinsuffizienz (HF-PEF)
- Angina pectoris
- Herzrhythmusstörungen (Reizleitungsstörungen)
- Karpaltunnelsyndrom, Spinalkanalstenosen und Polyneuropathie

## ■ Diagnostik

### Bildgebung (Abb. 1)

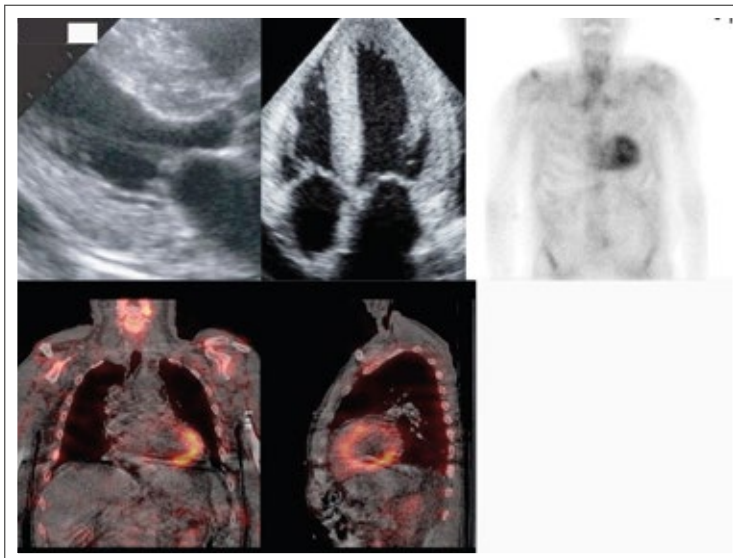
- Echokardiographie – LVH biventrikulär, Echo-Strain („apical sparing“)
- MRT – T1-mapping und LGE diffus fleckig
- DPD (Diphosphono-1,2-Propandicarbonsäure) – Knochenszintigraphie (Sensitivität > 99 %; CAVE: AL-Amyloidose in 25 % pos. Knochenscan)
- ev. Amyloid-PET-CT (kommt in der Alzheimerdiagnostik zum Einsatz) – derzeit bei kardialer TTR-Amyloidose nicht Routine

### Biochemische Analysen

- NT-proBNP, Troponin (unspezifisch)
- Freie Leichtketten und Immunfixationselektrophorese (Ausschluss AL-Amyloidose)
- Wenn Leichtketten und Immunfixationselektrophorese in Serum und Harn eine AL-Amyloidose ausschließen, gilt bei pos. DPD-Knochenscan die TTR-Amyloidose als gesichert („non-biopsy diagnosis“).

### Myokardbiopsie

- bei unklaren Befundkonstellationen
- bei spezifischen Fragestellungen



**Abbildung 1:** v.l.n.r.: Verdicktes hyperechogenes Myokard in der Echokardiographie; Hyperfixation des DPD-Tracers in der Knochenszintigraphie, PET-CT.

## ■ Therapie

### Spezifische Therapie

- TTR-Synthesehemmer
  - si-RNA (z. B. Patisiran) – EU-Zulassung für mTTR-Polyneuropathie; positive kardiale Effekte dokumentiert
  - Antisense-Oligonucleotid (z. B. Inotersen) – EU-Zulassung für mTTR-Polyneuropathie
- Elimination von TTR-Ablagerungen
  - Serum-Amyloid-P- (SAP-) Antikörper (bindet und eliminiert Amyloid aus dem Blut und dann aus dem Gewebe [NEJM 2015]) – nicht zugelassen
  - Doxycyclin und Tauroursodeoxycholsäure (TUDCA)
  - Epigallocatechin-3-Gallat – Antioxidans-Extrakt aus grünem Tee (Grüner-Tee-Kapseln) (reduziert Bildung durch Bindung an die nativen, noch ungefalteten Polypeptidketten. Dadurch werden anstelle der toxischen, faserförmigen Amyloidfibrillen harmlose, sphärische Oligomere gebildet.)
- TTR-Stabilisatoren
  - 6-Benzoyl-2-hydroxy-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3(2H)-dione (L6) – Hemmung der Dissoziation von TTR in Monomere, nicht zugelassen
  - AG10 (orale Therapie, korrigiert Transition in Monomere bei pathogenen TTR-Mutationen), nicht zugelassen
  - Tafamidis (Vyndaqel®) – 2-(3,5-Dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid; Stabilisierung des TTR-Tetramers (Hemmung der Dissoziation in Monomere); ATTR-ACT-Studie [NEJM 2018] – Reduktion von Morbidität und Mortalität bei kardialer ATTR-Amyloidose – zur EU-Zulassung eingereicht.

### Allgemeines

- Keine neurohumorale Therapie (neutral, aber ohne Benefit bei wt-TTR und potentiell nachteilig bei m-TTR) CAVE: Hypotonie, Niereninsuffizienz, schlechte Verträglichkeit.
- Vermeidung von Benzyl-Alkylamin-Kalzium-Kanalblocker und Digitalis (CAVE: lokale Bindung an Amyloid)
- Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern mit Amiodaron und Betablocker
- Diuretika
- HTX

## Morbus Fabry

### ■ Facts

- Lysosomale Speicherkrankheit
- X-chromosomal rezessiv vererbt, daher Buben und Männer doppelt so häufig betroffen
- Störung im Glycosphingolipidmetabolismus aufgrund von Mangel oder Fehlen der Alpha-Galaktosidase-A- (Alpha-gal A-) Aktivität
- Progressive intrazelluläre Akkumulation von neutralen Glycosphingolipiden, vor allem Globotriaosylceramid (Gb3), in vielen Zellen und Organen
- 700 Mutationen identifiziert; GLA-Gen am Chromosom Xq22
- Häufigkeit: klassische Variante 1:40.000 männlicher Geburten; vermutlich häufiger
- Klassische Form des Mb. Fabry: multisystemische Erkrankung mit Beteiligung des Herzens, Niere, Haut, Nervensystem, Augen, Gastrointestinaltrakt
- Atypische Varianten: kardiale Variante, renale Variante: präsentiert sich später (4.–6. Dekade); residuale A-GAL-Aktivität < 5 %.

## ■ Symptome

- Neuropathie
- Teleangiectasien und Angiokeratome
- Gastrointestinale Symptome (Abdominalschmerz, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung – verursacht vor allem durch einen Befall der autonomen Ganglien des Darms)
- Hornhauttrübungen (Cornea verticillata)
- Nierenmanifestationen mit Proteinurie, Isosthenurie und Polyurie sowie Polydipsie und unklare Niereninsuffizienz.

## Nichtspezifische Manifestationen

- Hitze-, Kälte- oder Belastungsintoleranz und Schweißminderung
- Hörverminderung
- zentrales Nervensystem – transitorisch ischämische Attacken oder Schlaganfälle

## ■ Kardiale Manifestationen des Mb. Fabry

- Linksventrikelhypertrophie (konzentrisch, asymmetrisch und exzentrisch)
- Myokardfibrose
- Herzinsuffizienz
- Abnormitäten der Aorten- und Mitralklappe
- Erregungsleitungsstörungen (AV-Blockierung und ein Schenkelblockbild)
- Aortendilatation (bis 30 % der Männer)
- „kardiale Variante“ des Mb. Fabry – atypische „late-onset“ Varianten
- Herz das am meisten befallene Organ mit der geringsten Alpha-Galaktosidase-A-Aktivität (Abb. 2).



**Abbildung 2:** v.l.n.r.: Linksventrikelhypertrophie und Mitralklappen- und Aortenklappenverdickung in der Echokardiographie; Angiokeratome am Thorax; MR: „white matter lesions“ periventrikulär.

## ■ Differentialdiagnosen des Mb. Fabry

- rheumatische Erkrankungen inkl. Dermatomyositis und rheumatisches Fieber, Arthritis
- neuropsychologische Erkrankungen
- Fibromyalgie
- Morbus Osler
- Meniere'sche Erkrankung
- multiple Sklerose
- Reizdarmsyndrom
- idiopathische Linksventrikelhypertrophie
- andere Nierenerkrankungen
- Amyloidose

### ■ Diagnostik

- Positive Familienanamnese für Fabry-Erkrankung
- biochemische und/oder molekulare genetischer Testung
  - Männer: Messung der Alpha-Galaktosidase-Aktivität in den Leukozyten und Plasma lyso-Gb3; ggf. genetische Testung
  - Frauen: initial genetische Testung

### ■ Therapie

- Standardtherapie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz, von Arrhythmien und Angina pectoris
- Enzyersatztherapie bei symptomatischen Patienten
- Effekt auf das kardiovaskuläre Outcome bislang nicht dokumentiert
- Enzyersatztherapie reduziert die Gewebeablagerung und das Fortschreiten bzw. die Reduktion der linksventrikulären Wanddicke und der linksventrikulären Masse; Verbesserung der myokardialen Funktion.

#### **Korrespondenzadresse:**

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer*

*Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Intensivmedizin*

*A. ö. KH „St. Josef“ Braunau*

*Ringstraße 60*

*A-5280 Braunau*

*E-Mail: johann.auer@khbr.at*

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)