

Neue Therapieoptionen bei kardialer Amyloidose

Die Langzeitprognose der kardialen Amyloidose ist zwar nach wie vor schlecht, neue Medikamente geben aber Anlass zu vorsichtigem Optimismus. Amyloidosen sind eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen es zur Ablagerung von Proteinkomplexen im Gewebe kommt. Zu den am häufigsten betroffenen Organen gehört das Herz. Hier gilt es, 2 wesentliche Ätiologien zu unterscheiden: Die AL-Amyloidose wird durch krankhafte Ablagerungen von freien Leichtketten ausgelöst. Sie tritt v.a. im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen (Multiplen Myelomen, monoklonalen Gammopathien oder B-Zell-Lymphomen) auf. „Bei der ATTR-Amyloidose wird im Herzen hingegen vermehrt Transthyretin, ein in der Leber gebildetes Transportprotein, abgelagert“, erläutert Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Marc-Michael Zaruba, Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck. Einerseits kann das ein mutiertes Transthyretin sein, im Alter aber auch unverändertes Transthyretin (= Wildtyp-ATTR-Amyloidose). Klinisch findet man bei den Patienten meist eine restriktive Kardiomyopathie.

In den letzten Jahren zeigte sich, dass die ATTR-Amyloidose wesentlich häufiger ist als lange Zeit gedacht: Laut Literatur haben 13% der Patienten, die unter einer HFpEF leiden, 16% der TAVI-Patienten mit Aortenstenose und 5% aller Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie eine ATTR-Amyloidose. Auch rezente Daten aus dem nationalen Amyloidosezentrum Großbritanniens bestätigen, dass durch die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten seit 2008 wesentlich mehr ATTR-Wildtyp-Kardiomyopathien diagnostiziert werden, während die mutanten Formen nur leicht zugenommen haben. Warum es so wichtig ist, die lange Zeit unterschätzte Erkrankung rechtzeitig zu diagnostizieren, veranschaulicht die Auswertung von Daten aus dem Innsbrucker Kardiomyopathieregister: Im Vergleich zu anderen [Herzmuskelerkrankungen \(hypertropher Kardiomyopathie, Klappenerkrankungen, dilatativer Kardiomyopathie oder ischämischer Herzerkrankung\)](#) hat die Amyloid-Kardiomyopathie die bei Weitem ungünstigste Langzeitprognose. Am schlechtesten sind die Aussichten für Patienten mit einer AL-Amyloidose.

Diagnostik: EKG, Labor und Knochenszintigraphie

[Bei Verdacht auf eine kardiale Amyloidose sollte ein diagnostischer Algorithmus abgearbeitet werden](#), der es auch ermöglicht, zwischen den beiden Hauptformen zu unterscheiden. Erste Anhaltspunkte liefern die Anamnese und die körperliche Untersuchung. Dabei können neben unspezifischen Herzinsuffizienzsymptomen häufig auch charakteristische Hinweise wie periorbitale Blutungen, Makroglossie oder ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom gefunden werden. Ein Eckpfeiler der Diagnostik ist das EKG: Typisch für eine kardiale Amyloidose sind ein Pseudoinfarkt-Muster, eine Niedervoltage und verschiedene Rhythmus- und Reizleitungsstörungen. Laborparameter sind v.a. als prognostische Marker wichtig: Bestimmt werden sollten unter anderen kardiales Troponin, NT-proBNP und die Nierenwerte. Ein typischer Befund in der transthorakalen Echokardiographie ist eine restriktive Kardiomyopathie.

Wenn Anamnese, EKG und Herzecho den Amyloidoseverdacht erhärten, rät Zaruba, Kontakt mit einem spezialisierten Zentrum aufzunehmen: „Wir würden dann sicherlich noch ein Herz-MRT durchführen, das eine hohe Sensitivität und Spezifität für diese Erkrankung besitzt.“ Ein wichtiges bildgebendes Verfahren zur Differenzialdiagnose zwischen den beiden Amyloidoseformen ist auch die Knochenszintigraphie mittels ^{99m}Tc -

DPD: Während der radioaktiv markierte Tracer bei der ATTR-Amyloidose an die Transthyretinablagerungen bindet, ist der Befund bei der AL-Amyloidose in der Regel negativ. Hinweise auf eine AL-Amyloidose kann die Serum- und Harnlektrophorese liefern, zusätzlich empfiehlt es sich, die freien Leichtkettenproteine zu bestimmen.

Therapie: Daratumumab, Tafamidis und Inotersen

Eine exakte Differenzialdiagnostik ist insbesondere deswegen wichtig, weil es seit Kurzem für beide kardiale Amyloidoseformen erfolgversprechende Therapieansätze gibt. Ein Hoffnungsschimmer für Patienten mit AL-Amyloidose ist das Andromeda-Schema: Im Vergleich zur bisherigen Therapie, einer Kombination von Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason, führte zusätzlich subkutan verabreichtes Daratumumab in der Andromeda-Studie zu einem deutlich besseren hämatologischen Ansprechen, Organansprechen und ereignisfreien Überleben. Auf der anderen Seite gibt es auch eine spezifische Therapie für ATTR-Amyloidose, die sowohl bei der hereditären als auch bei der Wildtyp-Form wirksam ist: In der ATTRACT-Studie war die Gesamtmortalität der Patienten, die Tafamidis erhielten, um 30% geringer als in der Placebogruppe, das [Risiko für eine Hospitalisierung](#) konnte ebenfalls um 32% gesenkt werden. Eine ganz neue Behandlungsoption ist das Antisense-Oligonukleotid Inotersen, das die Translation der zuständigen mRNA in Transthyretin unterbindet und dadurch das Serum-Transthyretin um 70% reduziert.

Mag. Dr. Rüdiger Höflechner

Quelle: „Kardiale Amyloidose“, Vortrag im Rahmen des 23. Kardiologie- Kongresses Innsbruck, 4.3.21