

Herzinsuffizienz-Ursache: ATTR-Amyloidose erkennen und spezifisch adressieren

Herzinsuffizienz ist ein häufiges Syndrom, das stets weiterer kardiologischer Abklärung bedarf, appellierte Prof. Dr. Sigmund Silber, als Kassenarzt niedergelassener Kardiologe in München. Zur Differentialdiagnose bei Herzinsuffizienz zählen unter bestimmten Voraussetzungen auch seltene Ursachen, wie Stoffwechselerkrankungen und infiltrative Prozesse wie Amyloidose. Besondere Aufmerksamkeit ist zum Beispiel bei Männern über 60 Jahre geboten, die auf eine Standardtherapie der Herzinsuffizienz nicht gut ansprechen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nach wie vor Todesursache Nummer 1 in Deutschland¹ und unter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen steht die Herzinsuffizienz an dritter Stelle der Todesursachen.² „Der häufigste Auslöser einer Herzinsuffizienz ist die koronare Herzerkrankung (KHK)“, erklärte Silber. „Wenn die Ursache der Herzinsuffizienz eine Durchblutungsstörung infolge einer Herzkranzgefäßverengung ist, kann dies sehr gut mit Standardtherapien adressiert werden. Weitere Ursachen sind zum Beispiel Herzklappenfehler (z. B. hochgradige Aortenstenose) und Bluthochdruck (hypertensive Herzerkrankung)“, erläuterte Silber.

Wann kommt eine ATTR-Amyloidose in Betracht?

Bei Herzinsuffizienz ist grundsätzlich eine rasche Überweisung an eine kardiologische Praxis sinnvoll, um die Ursache der Herzinsuffizienz abzuklären. Bereits die Echokardiographie – fester Teil des diagnostischen Standards – kann in Abhängigkeit von den Untersuchungsergebnissen zu einem Anfangsverdacht auf eine seltene Erkrankung wie die Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) führen.

„Besonders dann, wenn bei echokardiographischer Abklärung eine Herzwandverdickung (≥ 12 mm) und kein Bluthochdruck festgestellt wird, ziehe ich eine ATTR-Amyloidose näher in Betracht. Ein weiteres mögliches Anzeichen einer Herz-Amyloidose, das der Hausarzt schon in der Sprechstunde abfragen kann, ist ein (beidseitiges) Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese der Patientin oder des Patienten“, erklärte Silber.

Eine ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie vom Wildtyp (ATTRwt-CM) tritt vor allem bei älteren Männern auf und wurde in einer Studie bei bis zu 13 %

der Patienten mit einer Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) gefunden. Die ATTR-CM ist eine unterdiagnostizierte Ursache bei Patienten mit HFpEF, die von neuen spezifischen medikamentösen Therapien wie Tafamidis 61 mg (Vyndaqel®) profitieren könnten.^{3,4}

Um die Ursache der Herzinsuffizienz eindeutig zu eruieren, ist die frühzeitige Abklärung in der kardiologischen Praxis wichtig. „Zur weiteren Abklärung kann eine Skelettszintigraphie zur Darstellung der Amyloidablagerungen im Herzmuskel oder – in seltenen Fällen – eine Kernspintomographie mit anschließender Biopsie sinnvoll sein“, betonte Silber.

ATTR-Amyloidose: oft mit Polyneuropathie und/oder Kardiomyopathie

Amyloidosen sind eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen Amyloidfibrillen in Organen abgelagert werden und dort zu Funktionsstörungen führen. Für die ATTR-Amyloidose ist eine Fehlfaltung des hauptsächlich in der Leber gebildeten Proteins Transthyretin (TTR) ursächlich. Bei Destabilisierung des Tetramers zerfällt es in Monomere, die dazu neigen, sich fehlzufalten und Amyloidfibrillen zu bilden. Je nachdem, ob vorwiegend die Nerven oder das Herz von den Ablagerungen betroffen sind, werden eine Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTR-PN) oder mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) unterschieden.⁵⁻⁸

Die Prognose bei Patientinnen und Patienten mit ATTRwt-CM ist schlecht und liegt unbehandelt bei einer medianen Überlebenszeit nach Diagnose von etwa 3,6 Jahren.⁹ Als kausale Therapie steht in dieser Indikation Tafamidis 61 mg/Tag zur Verfügung.⁴

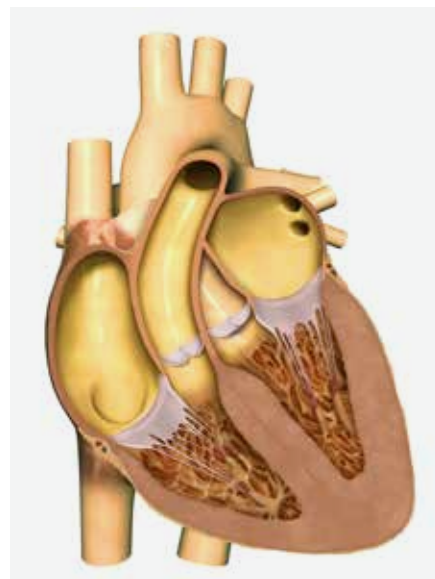
In der gepoolten Auswertung der ATTR-ACT-Studie (20 mg- und 80 mg-Studienarme) konnte die Gabe von 80 mg

Tafamidis-Meglumin (verabreicht als 4 x 20 mg) die weitere Verschlechterung der Lebensqualität, die Abnahme der Funktionalität und die Häufigkeit der kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen sowie die Gesamtmortalität reduzieren.¹⁰

Die für die Behandlung der ATTR-CM zugelassene Formulierung Tafamidis 61 mg und 80 mg Tafamidis-Meglumin sind dosisäquivalent.¹¹

Langzeitdaten zur kontinuierlichen Therapie mit Tafamidis

Langzeitdaten aus der Verlängerungsstudie über einen medianen Follow-up-Zeitraum von fast 5 Jahren zur kontinuierlichen Therapie mit Tafamidis-Meglumin 80 mg bzw. Tafamidis 61 mg zeigten eine signifikant reduzierte Gesamtmortalität der Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den Patientin-



Illustrative Darstellung der ventrikulären Wandverdickung durch Amyloidablagerungen bei ATTR-CM

Red Flags

in der hausärztlichen Sprechstunde, die auf eine ATTR-CM hindeuten können:^{13,14}

Anamnese:

- beidseitiges Karpaltunnelsyndrom
- Kurzatmigkeit
- Müdigkeit und Schwäche
- Nicht-Ansprechen auf Standard-Therapie der Herzinsuffizienz
- Spinalkanalstenose

Körperliche Untersuchung:

- Hypotonie oder Normotonie bei vorangegangener Hypertonie
- Ödeme in den Beinen und Aszites

Ggf. im EKG:

- Niedervoltage und/oder Pseudoinfarkt-Muster im EKG, obwohl der Patient/die Patientin nicht stark adipös ist und die Anamnese keine Hinweise auf eine KHK oder einen erlittenen Herzinfarkt gibt
- Vorhofflimmern

in der kardiologischen Sprechstunde:^{13,14}

Laborwerte:

- NT-proBNP deutlich erhöht, was in keinem Verhältnis zum Ausprägungsgrad der Symptome steht

Echokardiographie

- Herzwandverdickung ≥ 12 mm
- HFpEF



„Da eine Herzinsuffizienz durch verschiedene Grunderkrankungen verursacht werden kann, ist eine frühzeitige Abklärung in einer kardiologischen Praxis wichtig, damit zeitnah eine gezielte Therapie eingeleitet werden kann, die auch für seltene Erkrankungen, wie die ATTR-Amyloidose, verfügbar ist“, erklärt Prof. Dr. Sigmund Silber, als Kassenarzt niedergelassener Kardiologe in München.

nen und Patienten, die in der ATTR-ACT-Studie Placebo erhielten und in der Verlängerungsstudie re-randomisiert wurden, um das Verum zu erhalten (44,9 % im kontinuierlichen Behandlungsarm versus 62,7 % im diskontinuierlichen Placebo-Tafamidis-Behandlungsarm; Hazard Ratio, 0,59 [95 % CI, 0,44-0,79]; $p < 0,001$).

„Diese Daten unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose und Behandlung der Transthyretin-Amyloidose mit Tafamidis“, schlussfolgerte Silber.¹²

Weitere Hinweise auf ATTR-Amyloidose

Neben Symptomen der Herzinsuffizienz wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit und Schwäche können extrakardiale Manifestationen auf eine ATTR-CM hindeuten. Dazu gehören das (beidseitige) Karpaltunnelsyndrom und Spinalkanalstenosen. Außerdem auffällig sind Befunddiskrepanzen wie Niedervoltage und/oder Pseudoinfarkt-Muster im EKG, obwohl der Patient nicht stark adipös ist und die Anamnese keine Hinweise auf eine KHK oder einen erlittenen Herzinfarkt gibt. „Unter den Laborbefunden sind die NT-proBNP-Werte deutlich erhöht, was oft in keinem Verhältnis zum Ausprägungsgrad der Symptome steht“, so Silber.^{13,14}

Fazit:

Eine Herzinsuffizienz sollte immer kardiologisch abgeklärt werden. Wenn sich der Verdacht auf eine ATTR-CM bestätigt, geht dies auch mit therapeutischer Konsequenz einher, da die Erkrankung effektiv gezielt therapiert werden könnte, so Silber.

Dr. rer. nat. Christine Willen

1 https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html;jsessionid=0B2DA-D688E3A3B53EEF083AEAD94E6E7.live722 und https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html

2 <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-ingesamt.html>

3 González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Eur Heart J. 2015;36(38):2585-2594.

4 Fachinformation Vyndaqel® 61 mg, aktueller Stand.

5 Maurer MS et al. Circulation 2017;135:1357-1377.

6 Sekijima Y et al. Curr Pharm Des 2008;14:3219-3230.

7 Hund E et al. Akt Neurol 2018;45:605-616.

8 Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid. 2018;25(4):215-219.

9 Grogan M et al. J Am Coll Cardiol. 2016 Sep 6;68(10):1014-20 ist die Referenz

10 Maurer MS et al. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.

11 Lockwood PA et al. Clin Pharmacol Drug Devel 2020, 9:849-854.

12 Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Circ Heart Fail. 2022;15(1):e008193.

13 Garcia-Pavia P et al. Eur Heart J. 2021;42(16):1554-1568.

14 Maurer MS et al. Circ Heart Fail. 2019;12(9):e0006075.

Mit freundlicher Unterstützung der Pfizer Pharma GmbH

▼ 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® 20 mg Weichkapseln; Wirkstoff: Tafamidis; **Zusammensetzung:** **Wirkstoff:** 1 Weichkapsel enth. 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin (entsprechend 12,2 mg Tafamidis). **Sonst. Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser; **Kapselinhalt:** Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbat 80 (E 433); **Drucktime (Opacode purpur):** Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Behandl. d. Transthyretin-Amyloidose b. erw. Pat. m. symptomat. Polyneuropathie im Stadium 1, um d. Einschränkung d. periph. neurol. Funktionsfähigk. zu verzögern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt, Vaginalinfekt; Diarrhoe, Oberbauchschm. **Warnhinweise:** Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Oktober 2020. b-0v9vyn-wk-20

Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln; Wirkstoff: Tafamidis; **Zusammensetzung:** **Wirkstoff:** 1 Weichkapsel enth. 61 mg mikronisiertes Tafamidis. **Sonst. 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); **Drucktime (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:** Behandl. d. Wildtyp- od. hereditären Transthyretin-Amyloidose b. Erw. m. Kardiomyopathie (ATTR-CM). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** D. folgenden unerwünschten Ereign. wurden im Vergleich zu Placebo häufiger b. Pat., d. m. 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt wurden, berichtet: Flatulenz (8 Pat. [4,5 %] gegenüber 3 Pat. [1,7 %]) u. Anstieg im Leberfunktionstest (6 Pat. [3,4 %] gegenüber 2 Pat. [1,1 %]). E. kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt. **Warnhinweise:** Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Oktober 2020. b-0v2vyn-wk-61