

Amyloidose und Herz

# Frühe Diagnose und Therapie sind entscheidend für den weiteren Verlauf

Eine frühe Diagnose ist entscheidend für die Therapie und den Verlauf der kardialen Amyloidoseformen. In einer kurzen Übersicht möchte ich die Aufmerksamkeit für diese Erkrankungen fördern und die nötigen Schritte zur Aufarbeitung und Therapie skizzieren.

**Un diagnostic précoce est crucial pour la thérapie et le cours des formes d'amylose cardiaque. Avec un bref aperçu j'aimerais promouvoir l'attention à ces maladies et tracer les mesures nécessaires pour la remise à neuf et la thérapie**

Amyloidose ist der Überbegriff für den Nachweis von Abfallprodukten der Proteinsynthese im Interstitium. Der Name leitet sich vom altgriechisch *ámylon* = Stärke ab, da das Amyloid ebenso wie Stärke durch Iod Färbung im Gewebe nachgewiesen werden kann. Dabei gibt es mittlerweile aus über 100 Gendefekten entstandene amyloidogene Proteine, welche durch Einlagerung schlussendlich zur Organdysfunktion führen können. Warum einzelne Amyloidformen eine Affinität zu bestimmten Organen haben ist nicht hinreichend geklärt.

### Kardiale Amyloidose:

Eine kardiale Amyloidose lässt vor allem an zwei amyloidogene Proteine denken: Paraproteine der Antikörpersynthese verursachen die AL Amyloidose (Amyloid Leichtketten, ca. 55% der Fälle), amyloidogenes Transthyretin, welches in der Leber gebildet wird, kann spontan oder familiär auftreten und verursacht die ATTR Amyloidose (ca. 40%). Sehr selten kann auch eine kardiale AA Amyloidose (amyloidogenes Akutphasenprotein, Serum Amyloid A) entstehen, dies vor allem bei chronischen Systemerkrankungen wie z. B. Colitis, Morbus Crohn, Kollagenosen.

### Wie entsteht eine kardiale Amyloidose

Die Entstehung von Amyloid wird heute im Modell der Protein Misfolding Diseases erklärt. Ein weites Feld von Erkrankungen (Alzheimer, Diabetes) mit ähnlichem pathologischem Hintergrund gehört dazu. Bei der Proteinsynthese ergeben sich immer inkorrekte Formen, welche normalerweise abgebaut und effizient entsorgt werden. Bei amyloidogenen Proteinen (aus Mutationen entstanden) entstehen unlösliche nicht phagozytierbare Faltprodukte (Oligomere) und Konglomerate (Amyloidfibrillen) welche sich im Interstitium ablagern. Dabei wirken diese lokal toxisch (Myozytenschaden resp. im Labor pos. Troponin) und behindern auch die Organfunktion (beim Herzen führt dies zu einer ausgeprägtem Füllungsstörung resp. diastolischen Dysfunktion mit erhöhtem BNP). Dieser Prozess verläuft sehr schleichend über Jahre, äussert sich meistens mit sehr unspezifischen Beschwerden und macht eine Frühdiagnose sehr schwierig, wenn nicht unwahrscheinlich. Oft ist erst eine interdisziplinäre Aufarbeitung der Schlüssel zur Diagnose.



Dr. med. Michele Vittorio Martinelli  
Bern

Es gibt immer mehr Möglichkeiten die Amyloidose zu therapieren und zumindest bei der AL Amyloidose gibt eine frühe Diagnose und Therapie einen enormen Überlebensvorteil gegenüber einer Behandlung in einem späten Stadium. Je geringer das Ausmass der kardialen Amyloidose ist, eine desto effizientere Therapie ist möglich (Tab. 1 Stadieneinteilung der AL Amyloidose).

### Kardiale Amyloidose, was lässt daran denken?

Die Beschwerden sind initial leider unspezifisch. Typische Lehrbuchzeichen wie eine vergrösserte Zunge, periorbitale Blutungen, Weichteilvermehrung über der vorderen Schulter (Shoulder pads) sowie Bizepsruptur oder bilaterales Carpaltunnelsyndrom treten eher spät auf. Im Verlauf der Erkrankung beschreiben die Patienten eine unerklärte Leistungseinbusse, Ödemneigung, autonome Dysfunktion und Palpitationen. Meistens verbirgt sich nicht eine Amyloidose dahinter, andere kardiale Erkrankungen sind viel häufiger. Jedoch wiederum typisch ist, dass die Beschwerden trotz Therapie eher zunehmen und dass typische kardiovaskuläre Medikamente wie ACE Inhibitoren, Angiotensin Rezeptor Blocker und Betablocker sehr schlecht toleriert werden. Da sich die Amyloidose oft nicht nur kardial äussert, ist es von grossem Nutzen, dass alle Organsysteme beurteilt werden (Niere / Leber / Nervensystem und Gastrointestinaltrakt). Die interdisziplinäre Zusammenarbeit und organübergreifendes internistisches Denken, die Kenntnis der wichtigsten Amyloidoseformen und deren pathologische Phänotypen können die Diagnosestellung beschleunigen (Referenz 1 und 2). Falls der Verdacht aufkommt, sollte man nicht zögern nach dem nachfolgend beschriebenen heutigen diagnostischen Algorithmus

TAB. 1 Mayo Staging Schema der AL Amyloidose		
Labor	Stadium	Mittlere Überlebenszeit
NT-pro BNP > 1800 ng/l cTnT > 25 ng/l dFLC > 180 mg/l (Differenz erhöhter zu normaler FLC)	I: kein Marker erhöht	94 Monate
	II: ein Marker erhöht	40 Monate
	III: zwei Marker erhöht	14 Monate
	IV: drei Marker erhöht	6 Monate

1) Kumar S, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012;30(9):989-95

eine kardiale Amyloidose zu suchen oder auszuschliessen.

**Diagnostischer Algorithmus aus kardiologischer Sicht (Fig. 1):**

Primär findet die normale kardiologische Aufarbeitung statt. Verdachtsmomente in der Echokardiographie und im EKG und kardialen MRI sind in Fig. 2 erwähnt. Da das MRI heute einen festen Platz in der Herzinsuffizienzabklärung hat, ist es sogar oft ein kardiales MRI welches den Verdacht auf kardiale Amyloidose lenkt (speziell bei der senilen (wt) Amyloidose). Ebenso sollten initial Organfunktionen mit Labordiagnostik Niere (Clearance, Proteinurie), Leber (alkalische Phosphatase) untersucht sowie bei Myelomverdacht Paraproteinämie, Hyperkalzämie, Anämie, Polyneuropathie und Osteolyesen gesucht werden.

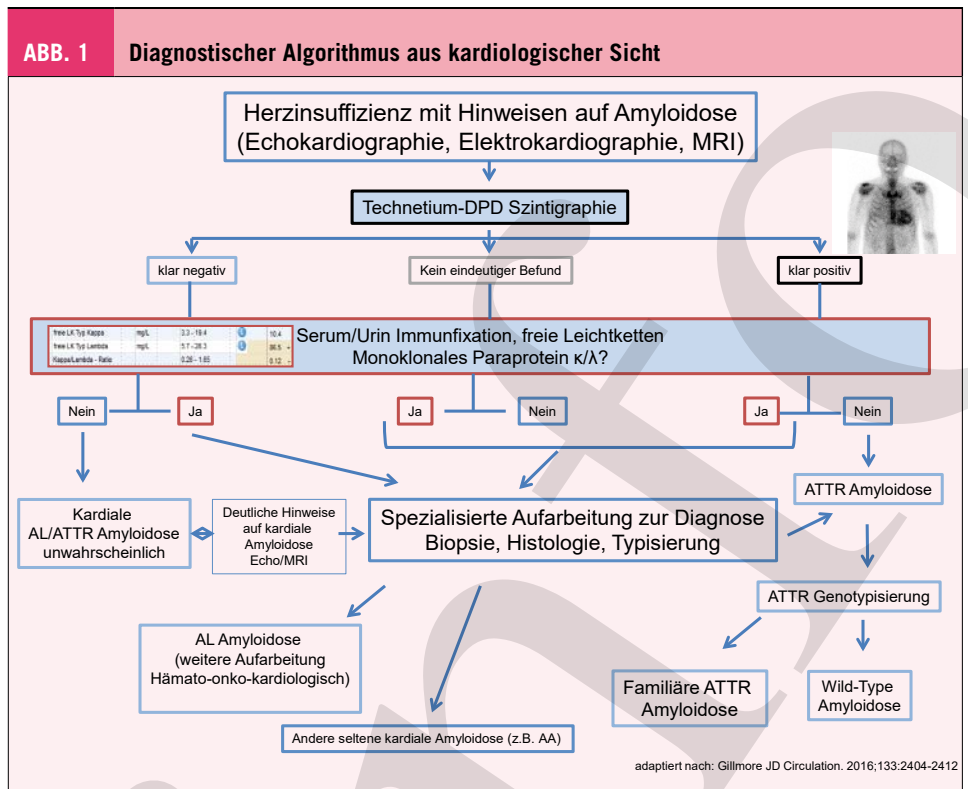
Sollte sich der Verdacht auf eine kardiale Amyloidose erhärten, muss aus therapeutischer Sicht unbedingt versucht werden, das amyloidogene Protein zu typisieren. Dabei geht es vor allem darum die AL Amyloidose (typischerweise mit Chemotherapie behandelt) von einer familiären fATTR (oft positive Familienanamnese und primär neurologische Symptomatik) oder wild type wtATTR Amyloidose (typischerweise beim über 60 jährigen männlichen Patienten) zu unterscheiden. Nebst bioptischer Amyloidsuche und Typisierung ist es sinnvoll nach einer monoklonalen Gammopathie als Hinweis für eine AL Amyloidose zu suchen. Proteinelektrophorese, Immunfixation im Blut und Urin sowie die Suche nach amyloidogenen Paraproteinen resp. Leichtketten (Free-LightChains, FLC) Lambda und Kappa sollten unbedingt zum initialen Labor gehören.

Sind diese Befunde negativ ist eine AL Amyloidose unwahrscheinlich und der nächste Schritt ist heute eine DPD Skelett Szintigraphie (Technetium markierte Diphosphono-Propandikarbonsäure DPD, ein Bisphosphonat). Seit man entdeckt hat, dass Tc-DPD eine grosse Affinität zu ATTR Amyloid hat ist dieser Schritt sehr hilfreich, ermöglicht er doch bei eindeutig positivem Befund (Herz «Knochenszintigraphie» positiv, Fig. 2) und negativen FLC auf eine Biopsie zu verzichten und allenfalls noch eine genetische Aufarbeitung (wt vs. familiäre ATTR) zu machen. Positive Leichtketten: Eine Gammopathie (MGUS) alleine beweist noch keine AL Amyloidose, da mit zunehmendem Alter die Leichtketten positiv werden können. Die Prävalenz der MGUS ab 70 jährig ist hoch (5,3% bei >70-Jährigen, 7,5% bei >85-Jährigen). Ab diesem Alter ist auch die wt ATTR Amyloidose sehr prävalent (ab 60 jährig deutlich ansteigend, bei über 80 jährigen Männern über 20%), so dass eine DPD Szintigraphie trotz positiver Leichtketten sinnvoll wird. Ist diese deutlich positiv bei isoliert kardialer Amyloidose und ohne weitere Hinweise auf eine Plasmazellerkrankung, kann wie gesagt auch auf eine Biopsie resp. Typisierung verzichtet werden. Ergebnisse deutlich positive Leichtketten (kappa oder lambda) mit pathologischem kappa/lambda Verhältnis als Hinweise auf eine AL Amyloidose, muss zwingend versucht werden, durch eine Biopsie eine Amyloidtypisierung zu erreichen. Ohne die sichere Diagnose einer AL Amyloidose sollte keine Chemotherapie durchgeführt werden.

Ergebnisse deutlich positive Leichtketten (kappa oder lambda) mit pathologischem kappa/lambda Verhältnis als Hinweise auf eine AL Amyloidose, muss zwingend versucht werden, durch eine Biopsie eine Amyloidtypisierung zu erreichen. Ohne die sichere Diagnose einer AL Amyloidose sollte keine Chemotherapie durchgeführt werden.

Ergebnisse deutlich positive Leichtketten (kappa oder lambda) mit pathologischem kappa/lambda Verhältnis als Hinweise auf eine AL Amyloidose, muss zwingend versucht werden, durch eine Biopsie eine Amyloidtypisierung zu erreichen. Ohne die sichere Diagnose einer AL Amyloidose sollte keine Chemotherapie durchgeführt werden.

Ergebnisse deutlich positive Leichtketten (kappa oder lambda) mit pathologischem kappa/lambda Verhältnis als Hinweise auf eine AL Amyloidose, muss zwingend versucht werden, durch eine Biopsie eine Amyloidtypisierung zu erreichen. Ohne die sichere Diagnose einer AL Amyloidose sollte keine Chemotherapie durchgeführt werden.



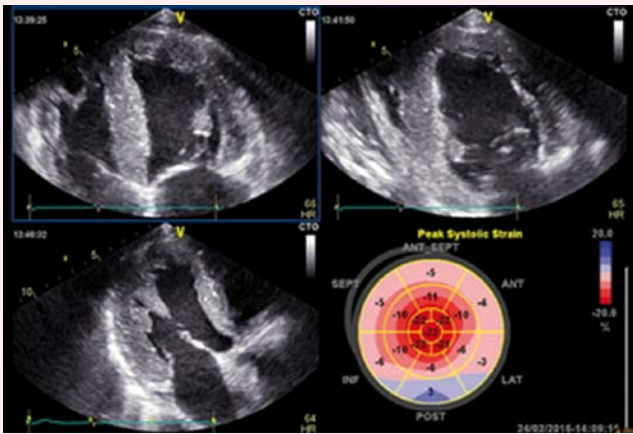
Primäres Zielgewebe für die pathologische Aufarbeitung (Histologie, Immunhistochemie und allenfalls Massenspektrometrie) ist immer noch subkutanes Fett abdominal. Der Amyloidnachweis gelingt jedoch nicht immer (Sensitivität AL Amyloid 80%, ATTR Amyloid <50%), falsch negative und falsch positive Resultate sind möglich. Falls der Nachweis oder die Typisierung im subkutanen Fett fehlen, sind eine direkte Myokardbiopsie (meine Präferenz) oder/und eine Knochenmarkbiopsie sinnvoll.

**Therapiemöglichkeiten:**

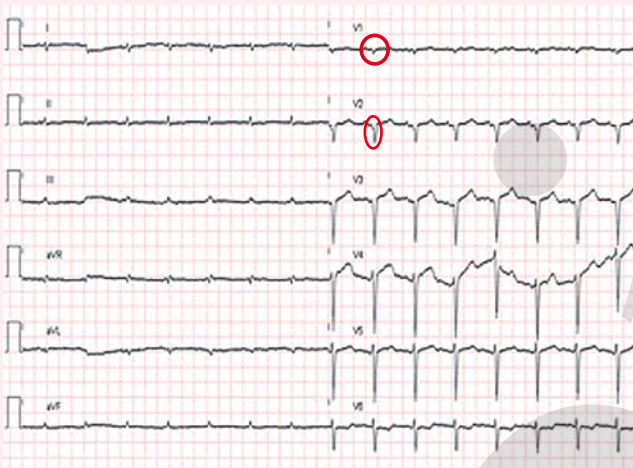
Die heutigen Therapieoptionen ergeben sich aus dem pathophysiologischen Hintergrund der jeweiligen Erkrankung. Einerseits gilt es die Quelle des amyloidogenen Proteins stillzulegen. Dies gelingt am ehesten bei der AL Amyloidose der eine Plasmazeldyskrasie zugrunde liegt → Anti-Plasmazell Therapie. Die besten Remissionsraten sind durch eine Hochdosis Melphalantherapie und autologer Stammzellentransplantation zu erreichen. Nach dem heutigen Therapiealgorithmus ist dies jedoch nur bei leichter kardialer Ausprägung der Amyloidose (Mayo Stadium I ohne BNP oder Troponinerhöhung, Fig. 1) mit vertretbarem Risiko direkt möglich. Ansonsten wird primär eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid/ Bortezomib/ Dexamethason oder Melphalan/ Dexamethason gegeben. Auch hier gibt es sehr gute Remissionsraten, vor allem bei früher Behandlung. Immunmodulatoren wie Thalidomid Abkömmlinge werden wegen der schlechten Verträglichkeit nur selten gegeben. Hingegen zeigten antiproliferative Antikörper wie Daratumumab (Anti CD38) in Studien sehr vielversprechende Resultate. Bei der familiären ATTR Amyloidose wurde schon früh entdeckt, dass sich die Amyloid Quelle durch eine Lebertransplantation (OLT) stilllegen liess. Seit der Einsatzmöglichkeit eines ATTR Stabilisators (Tafamidis) und seit erkannt wurde, dass die Erkrankung trotz OLT weitergehen kann (Seeding Theorie), ist die Zahl der OLT zurückgegangen.

Ein anderer Therapieansatz (für AL und ATTR Amyloidose) umfasst direkt gegen Fibrillen gerichtete Antikörper (NEOD001, Anti-SAP) oder Medikamente welche die Fibrillen destabilisieren (Doxycyclin

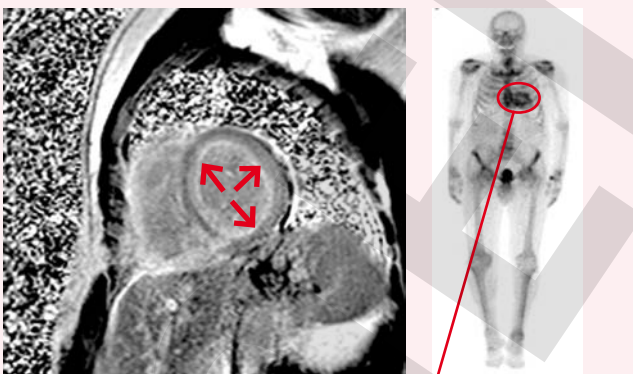
**ABB. 2 Hinweise auf kardiale Amyloidose**



Diastolische Dysfunktion (HFpEF), Wanddicken Septum/HW<1.6, Myokardiales «Sparkling», Strain: Hypokontraktilität ausser apikal (apical sparing)



EKG low voltage (<0.5mV periphere Ableitungen, <1.0mV präkordial) (Nicht alle haben low voltage! AL 45% der Patienten, ATTR 25%), Pseudoinfarkt (Q in V1-V2)



Herz MRI mit subendokardialem Late Enhancement ↑

Herz positive DPD «Knochen Szintigraphie»

2x100 mg, Taurodesoxycholsäure, Grüntee-Extrakt (EGCG). Durch beide Therapien wird es dem Körper möglich die amyloidenen Proteine zu phagozytieren.

Die Antikörpertherapie wird aktuell noch in Studien analysiert, es gibt hier aber erste vielversprechende Resultate bei guter Verträglichkeit.

Die Therapie mit Doxycyclin wird heutzutage adjuvant zu AL Amyloidose Chemotherapie oder alleine bei ATTR Amyloidose angewendet. Man erwartet, dass sich durch diese Medikamente die

Organfunktion stabilisieren oder verbessern lässt. Die Evidenz dazu ist allerdings immer noch sehr dürrig,

Bei der familiären ATTR Amyloidose, welche sich primär durch eine periphere Polyneuropathie und oft erst sehr spät durch eine Kardiopathie äussert wurden Erfolge mit Tafamidis erzielt. Tafamidis stabilisiert die mutierte TTR Form und verhindert die Fibrillenbildung. Tafamidis ist ein sehr teures Medikament und die Zulassung gilt aktuell nur für fATTR und nicht für die wtATTR (noch keine relevanten Studiendaten, noch nicht nachgewiesener therapeutischer Erfolg).

Ein sehr interessanter Therapieansatz ist die Möglichkeit die Genexpression zu hemmen (Gene Silencing durch small interfering RNA (siRNA)). Dadurch wird das amyloide Proteine schon in der Entstehung blockiert. Dies wurde für die ATTR Amyloidose in Phase 2 Studien schon gezeigt und wir sind gespannt auf weitere Studienergebnisse.

Mit diesen Therapieansätzen entsteht ein Lichtblick für die Patienten mit ATTR Amyloidose und es wird hoffentlich in naher Zukunft möglich den Patienten eine effektive Therapie anzubieten.

**Dr. med. Michele Vittorio Martinelli**

Zentrum Herzinsuffizienz, Universitätsklinik für Kardiologie  
Inselspital, Universitätsspital Bern, 3010 Bern  
MicheleVittorio.Martinelli@insel.ch

**Take-Home Message**

- ◆ Es entstehen immer mehr Möglichkeiten die kardiale Amyloidose zu diagnostizieren und dadurch in einem frühen Stadium zu behandeln.
- ◆ Die kardiale Amyloidose ist hauptsächlich durch Einlagerung von AL und ATTR Amyloid bedingt. Insbesondere bei der AL Amyloidose ist eine frühe Diagnose und Therapie entscheidend für den weiteren Verlauf.
- ◆ Die Bildgebung mit Echokardiographie, MRI und DPD Szintigraphie sowie die Labordiagnostik mit den freien Leichtketten machen eine rasche Diagnose möglich.
- ◆ Allerdings beginnt die Erkrankung schleichend und bleibt lange in einem subklinischen Stadium. Nur eine aufmerksame internistische und interdisziplinäre Aufarbeitung der Beschwerden lässt es zu, die Diagnose früh zu stellen.
- ◆ Um die Aufmerksamkeit zu fördern haben wir uns in Bern zu einem interdisziplinären Amyloidose-Netzwerk zusammengeschlossen und möchten mithelfen dies auch schweizweit aufzubauen.

**Messages à retenir**

- ◆ Il existe de plus en plus des possibilités de diagnostiquer l'amyloidose cardiaque et de la traiter ainsi à un stade précoce.
- ◆ L'amyloidose cardiaque est principalement causée par le stockage de l'amyloïde AL et ATTR. Un diagnostic et un traitement précoces sont particulièrement importants pour la poursuite de l'évolution de l'amylose AL.
- ◆ L'imagerie par échocardiographie, IRM et la scintigraphie DPD ainsi que le diagnostic en laboratoire avec les chaînes légères libres permettent un diagnostic rapide.
- ◆ Cependant, la maladie commence lentement et reste longtemps à un stade sous-clinique. Seul un examen attentif médical et interdisciplinaire des plaintes permet un diagnostic précoce.
- ◆ Afin de promouvoir la prise de conscience, nous avons uni nos forces à Berne pour créer un réseau interdisciplinaire d'amyloïdose et nous souhaitons également contribuer à son développement dans toute la Suisse.

**Weiterführende Literatur:** Reviews kardiale Amyloidose

Dubrey et al. / Heart 2011;97:75e84. doi:10.1136/hrt.2009.190405  
<http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2009.190405>

Donnelly JP, Hanna M / Cleve Clin J Med. 2017 Dec;84(12 Suppl 3):12-26.  
<https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s3.02>

Review Therapie:

K.M. Alexander et al. / Pharmacology & Therapeutics 180 (2017) 129–138  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.06.011>