



Kardiale Amyloidose: Moderne Bildgebung und Therapie

Univ.-Prof. Dr. Ali Yilmaz, Münster; Univ.-Prof. Dr. Julian A. Luetkens, Bonn

Zusammenfassung

Die systemische Amyloidose entsteht durch die Organablagerung fehlgefalteter Proteine, wobei die kardiale Beteiligung mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergeht. Obwohl lange als selten betrachtet, deuten aktuelle Daten darauf hin, dass die kardiale Amyloidose regelmäßig auftritt. Die kardiale Magnetresonanztomografie (Kardio-MRT) bietet eine detaillierte Gewebecharakterisierung und ermöglicht u. a. durch die Bestimmung von Extrazellulärvolumen (ECV) und Late Gadolinium Enhancement (LGE) eine differenzierte Erfassung der kardialen Beteiligung und Funktion. Eine Zuordnung des Amyloidosesubtyps allein auf Basis der Kardio-MRT ist jedoch derzeit nicht möglich. Dennoch spielt die Kardio-MRT eine zunehmend wichtige Rolle in der Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf eine kardiale Amyloidose.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Kardio-MRT ist ihre Fähigkeit, wertvolle prognostische Informationen zu liefern. Sie ermöglicht eine differenzierte Einschätzung des Krankheitsverlaufes, etwa durch die Ermittlung von LGE- und ECV-Veränderungen. Mit der Entwicklung neuer spezifischer Therapien für diese Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) wird die Kardio-MRT zunehmend wichtiger als bildgebender Biomarker für das Therapiemonitoring und ermöglicht somit eine bessere Therapiesteuerung.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Rolle der kardialen Magnetresonanztomografie (Kardio-MRT) in der Abklärung der kardialen Amyloidose,
- ✓ die Aussagekraft verschiedener Kardio-MRT-Parameter,
- ✓ die Rolle der Kardio-MRT als Biomarker im Therapiemonitoring,
- ✓ innovative Therapieansätze bei der Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose).

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

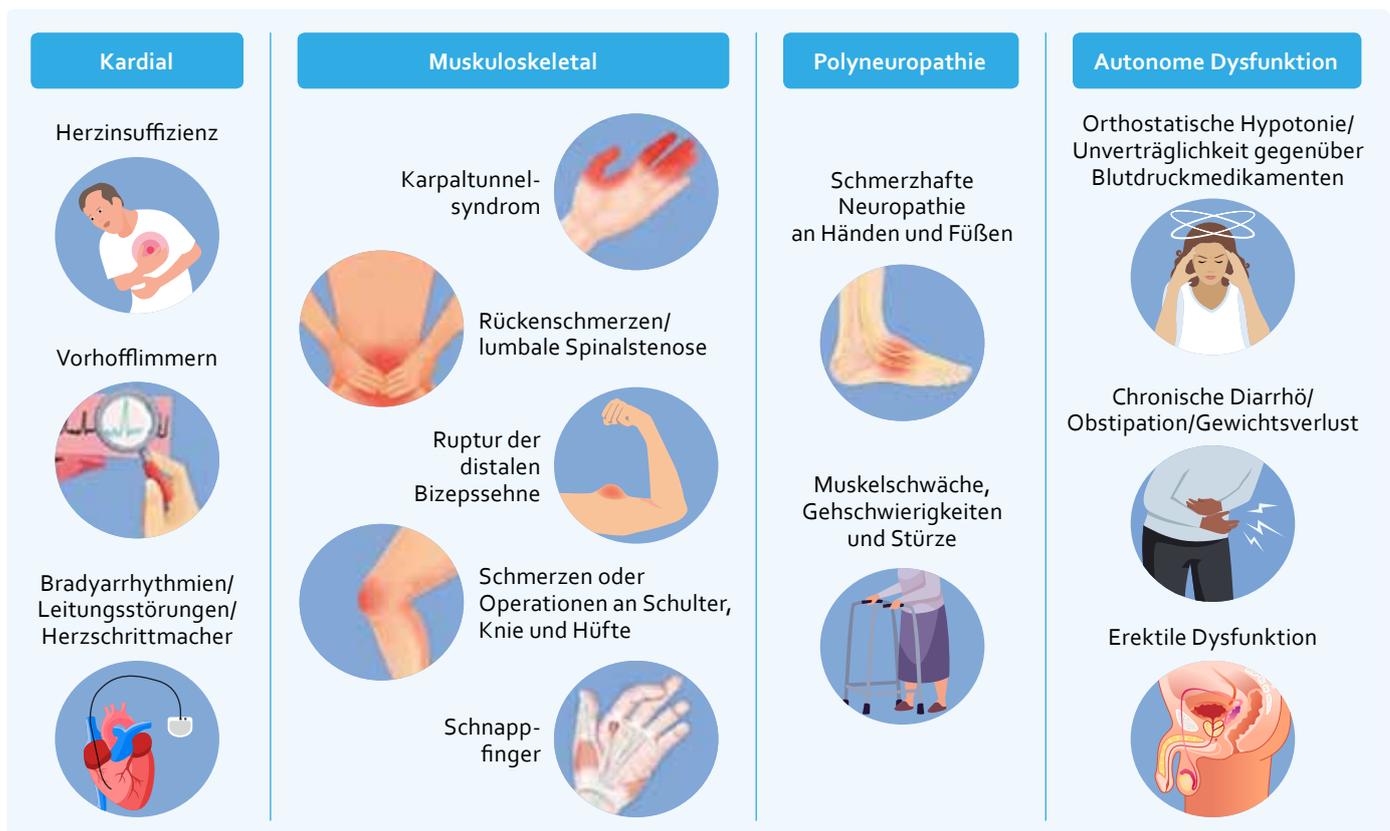
Bayer Vital GmbH



EINLEITUNG

Die systemische Amyloidose entsteht durch die Organablagerung unlöslicher Fibrillen, die aus fehlgefalteten Proteinen bestehen und als Amyloid in verschiedenen Geweben akkumulieren. Bisher sind >30 unterschiedliche Proteine identifiziert, die eine Amyloidablagerung auslösen können [1, 2]. Die klinische Präsentation ist heterogen, weshalb eine sorgfältige Differenzialdiagnostik essenziell ist. Die kardiale Amyloidose kann sich durch ein breites Spektrum klinischer Symptome manifestieren, das von sporadischen Palpitationen und milden Herzrhythmusstörungen bis hin zu schweren Arrhythmien, progredienter Dyspnoe und fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit peripheren Ödemen reicht. Da eine kardiale Beteiligung bei bestehender Amyloidose häufig vorkommt und maßgeblich die Therapieplanung beeinflusst, sollte bei Verdacht – unabhängig von der zugrunde liegenden Amyloidosesubform – eine rasche und umfassende kardiologische Abklärung erfolgen [1, 2]. Kardiale Symptome können als Erstes auf eine bestehende systemische Amyloidose hinweisen. Neben einer ungeklärten linksventrikulären Hypertrophie sollte insbesondere bei älteren Patienten mit progredienter Dyspnoe ohne offensichtliche Ursache an eine kardiale Amyloidose gedacht werden. Auch das Auftreten von Vorhofflimmern oder eines höhergradigen atrioventrikulären (AV-)Blocks kann auf die Erkrankung hinweisen [1, 2]. Da es sich um eine systemische Erkrankung handelt, müssen extrakardiale Manifestationen immer mitberücksichtigt werden (■ **Abb. 1**).

Abbildung 1
Wichtige klinische Manifestationen der systemischen Amyloidose; modifiziert nach [3]



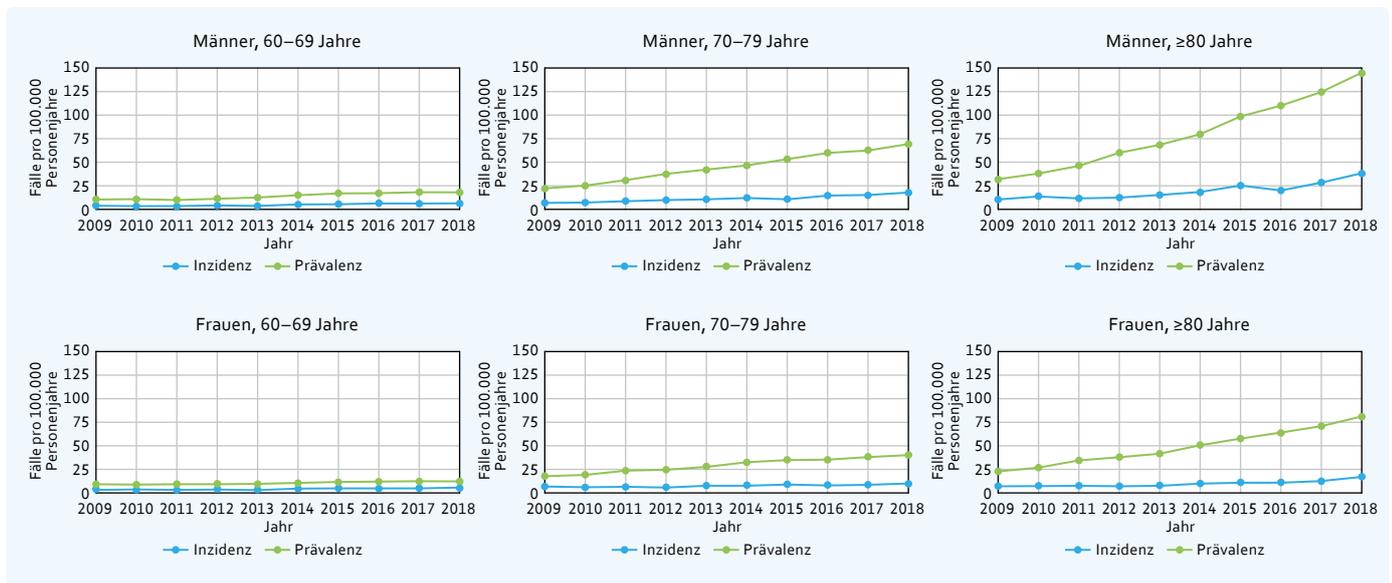
Ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese, eine Spinalkanalstenose, ein Schnappfinger oder multiple orthopädische Eingriffe können frühe Hinweise auf eine systemische Amyloidose sein. Weiterhin ist eine Polyneuropathie, insbesondere mit distalen Sensibilitätsstörungen, häufig nachweisbar. Autonome Dysfunktionen in Form von orthostatischer Hypotonie, Blutdruckschwankungen sowie gastrointestinalen Beschwerden mit alternierenden Episoden von Obstipation und Diarrhö sind ebenfalls charakteristische Symptome. Aufgrund des breiten klinischen Spektrums ist eine frühzeitige interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich [3].

ÄTIOLOGIE UND PROGNOSE

Die kardiale Amyloidose wird weiterhin als seltene Erkrankung angesehen, obwohl aktuelle Daten darauf hinweisen, dass sie häufiger als bisher angenommen für kardiale Erkrankungen verantwortlich ist [4]. Die kardiale Amyloidose umfasst ätiologisch primär zwei Hauptformen: die Leichtketten-(AL-)Amyloidose und die Transthyretin-(ATTR-)Amyloidose. Letztere wird weiter unterteilt in die hereditäre Variante (ATTRv) und die Wildtypform (ATTRwt), die in den letzten Jahren zunehmend häufiger diagnostiziert wird. Die Differenzierung zwischen AL- und ATTR-Amyloidose kann anhand klinischer Merkmale versucht werden, ist jedoch im Einzelfall oft schwierig. Bei ATTRwt treten häufiger Rückenschmerzen sowie okuläre Manifestationen auf, während für die AL-Amyloidose eine Makroglossie – selten, aber hochspezifisch – sowie Nierenbeteiligungen und gastrointestinale Beschwerden charakteristisch sind. Bei der ATTRv-Amyloidose hängt das Muster der Organbeteiligung maßgeblich vom zugrunde liegenden Genotyp ab. Das Erkrankungsalter und das Risiko einer kardialen Manifestation variieren je nach Mutation, was für die diagnostische Strategie von Bedeutung ist. Die Häufigkeit der ATTRwt-Amyloidose hat in den letzten Jahren weltweit zugenommen. Dies zeigt sich nicht nur in den großen spezialisierten Zentren, sondern spiegelt sich auch in breiten epidemiologischen Bevölkerungsdaten aus verschiedenen Ländern wider [2, 3, 5, 6, 7]. Die Prognose von Patienten mit ATTR-Amyloidose hat sich in den letzten Jahren erheblich verbessert. Dies gilt sowohl für die ATTRv- als auch die ATTRwt-Variante. Epidemiologische Daten aus Deutschland zeigen entsprechend, dass die Prävalenz der ATTR-Amyloidose insbesondere in der Altersgruppe >80 Jahre zunimmt. Diese Entwicklung ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu beobachten (■ **Abb. 2**) [7].

Abbildung 2

Inzidenz und Prävalenz der ATTR-Amyloidose aufgeteilt nach Altersgruppen und Geschlecht, Daten für Deutschland 2009–2018; modifiziert nach [7]

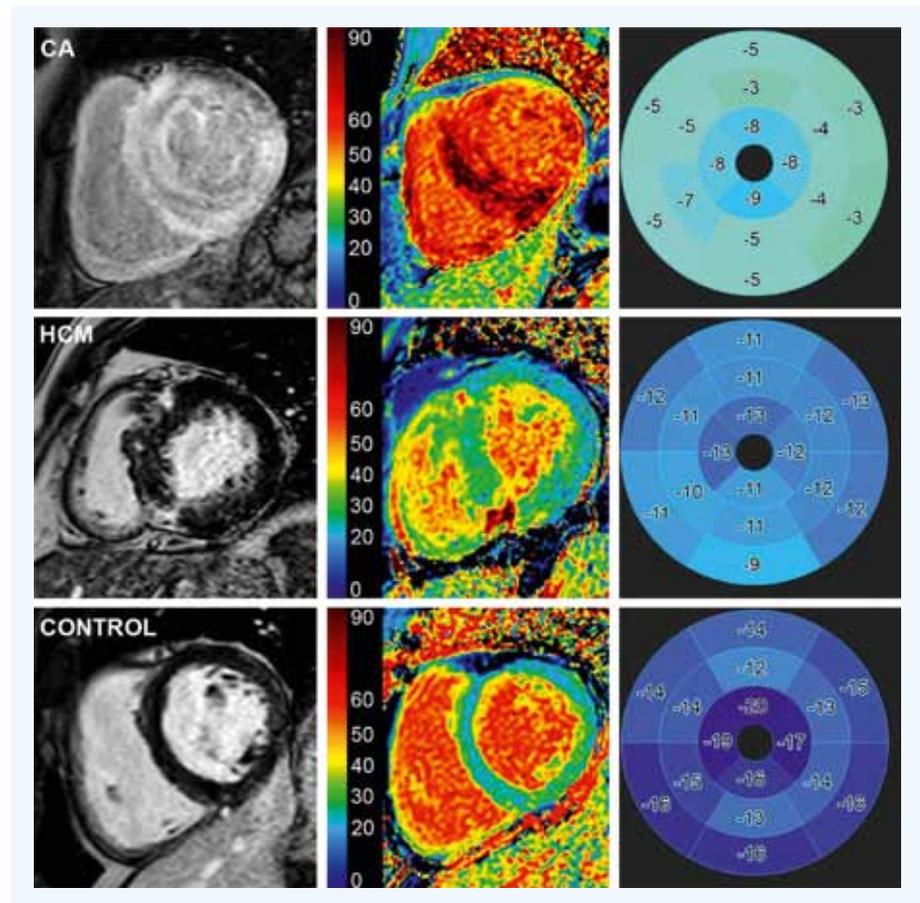


AUSSAGEKRAFT DES „APICAL SPARING“

Ein wichtiges echokardiografisches Merkmal der kardialen Amyloidose ist das sogenannte „apical sparing“-Phänomen. Dieses wird mithilfe einer Speckle-Tracking-basierten Strain-Analyse erfasst, bei der der longitudinale Strain (Kontraktibilität des Herzmuskels) segmentweise untersucht wird. Als charakteristisch für die kardiale Amyloidose – aber leider weder besonders sensitiv noch besonders spezifisch – gilt eine erhaltene myokardiale Kontraktibilität in den apikalen Segmenten, während der Strain in den basalen und mittventrikulären Segmenten deutlich reduziert ist (englisch „sparing“: Aussparung) [8]. Frühere Studien stuften dieses Muster als hochspezifisch und sensitiv für die Diagnose einer kardialen Amyloidose ein, weshalb es

Eingang in verschiedene diagnostische Leitlinien fand. In neueren Arbeiten wurde zudem vorgeschlagen, Strain-basierte Untersuchungen nicht nur zur Diagnosestellung, sondern auch zum Monitoring des Krankheitsverlaufes heranzuziehen, wobei Veränderungen des globalen longitudinalen Strains aus nicht nachvollziehbaren Gründen bereits ab $\geq 1\%$ als potenziell relevant betrachtet wurden [8]. Neuere Studien stellen die diagnostische Wertigkeit des „apical sparing“-Phänomens bei der kardialen Amyloidose allerdings zunehmend infrage. In einer Analyse eines größeren Patientenkollektivs, das neben Amyloidosepatienten auch Personen mit Myokardhypertrophie anderweitiger Ätiologie umfasste, zeigte sich, dass dieses Muster weder sensitiv noch spezifisch für eine kardiale Amyloidose ist. Es kann auch bei Aortenklappenstenose, bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM) sowie bei hypertensiv bedingter Myokardhypertrophie auftreten (● Abb. 3) [9].

Abbildung 3
 „Apical sparing“, Vergleich zwischen kardialer Amyloidose (CA), hypertropher Kardiomyopathie (HCM) und Gesundkontrolle (Control); modifiziert nach [9]



Eigene Untersuchungen mittels MRT-basiertem Strain-Tracking bestätigten diese Ergebnisse. Ein Vergleich zwischen einer Amyloidosekohorte, einer Kontrollgruppe und einem HCM-Kollektiv ergab, dass die Diagnose der kardialen Amyloidose am zuverlässigsten durch die extrazelluläre Volumenbestimmung (ECV-Mapping) sowie durch das Late Gadolinium Enhancement (LGE) gestellt werden konnte, während das „apical sparing“-Muster nur eine geringe diagnostische Aussagekraft hatte. Zudem ist die limitierte Reproduzierbarkeit von Strain-Messungen zu berücksichtigen. Eine systematische Analyse ergab für die intra- und interindividuelle Variabilität von MRT- und 2D-Speckle-Tracking-basierten Strain-Messungen Abweichungen von etwa 10 %. Eine solche Schwankungsbreite stellt insbesondere die in früheren Empfehlungen postulierte klinische Relevanz sogar kleiner Veränderungen des globalen longitudinalen Strains, beispielsweise um 1 %, doch sehr infrage. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer kritischen Interpretation von Strain-Analysen, unabhängig davon, ob sie echokardiografisch oder MRT-basiert durchgeführt werden [10, 11].

LEITLINIENGERECHTE BILDGEBENDE DIAGNOSTIK

Die Diagnostik der kardialen Amyloidose erfordert den kombinierten Einsatz verschiedener bildgebender Verfahren, da herkömmliche Parameter wie die echokardiografische Ejektionsfraktion (EF) häufig erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien Veränderungen aufweisen und somit isoliert wenig aussagekräftig sein können. Methoden der Strain-Analyse, die myokardiale Deformationsmuster erfassen, können eine frühzeitigere Detektion ermöglichen. Wobei dieses Verfahren jedoch Grenzen aufweist [8]. Eine noch präzisere Diagnostik ist durch Verfahren möglich, die Amyloidablagerungen indirekt visualisieren. Zur Verfügung stehen neben der klassischen Echokardiografie insbesondere die Knochenszintigrafie, die sich als etablierte Methode zur Diagnose der ATTR-Amyloidose bewährt hat, sowie die kardiale Magnetresonanztomografie (Kardio-MRT). Bei unklaren Befunden spielt die Myokardbiopsie weiterhin eine wichtige diagnostische Rolle. Die europäischen Leitlinien zur Herzinsuffizienz von 2021 haben die kardiale Amyloidose ausführlich thematisiert und diagnostische Verfahren zur Abklärung empfohlen [12]. In diesem Kontext wird die Kardio-MRT zwar erwähnt, spielt im vorgeschlagenen diagnostischen Algorithmus jedoch noch eine nicht ganz nachvollziehbare untergeordnete Rolle – während sich die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) diesbezüglich deutlich unterscheiden. Die Knochenszintigrafie nimmt eine zentrale Stellung ein und dient insbesondere zur Einteilung nach dem Perugini-Score (1 bis 4), der die Tracer-Anreicherung im Myokard im Vergleich zum Knochen bewertet (● **Abb. 4**) [13].

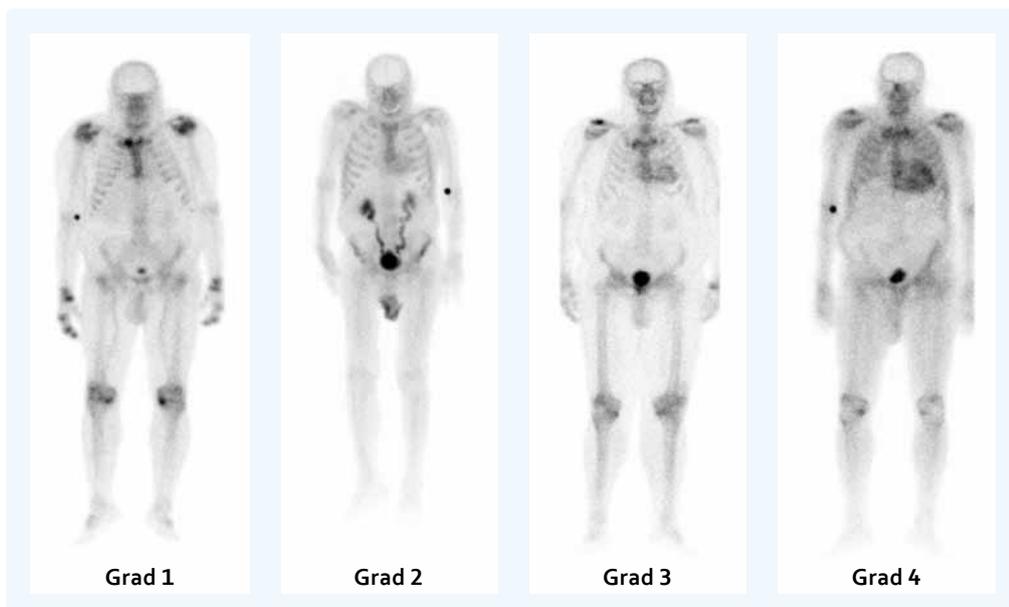


Abbildung 4
Bestimmung des Perugini-Score anhand Knochenszintigrafie; modifiziert nach [13]

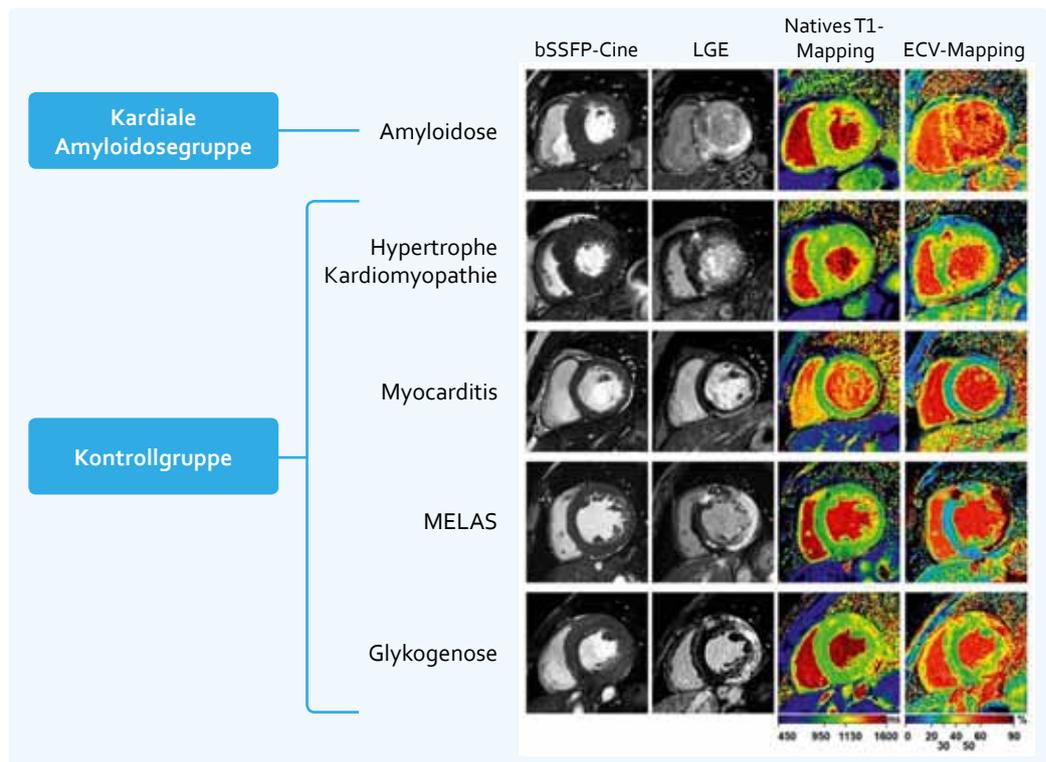
Die diagnostische Aussagekraft der Knochenszintigrafie wurde in mehreren Studien untersucht. Eine frühe Arbeit von Gillmore et al. zeigte eine Sensitivität von etwa 70 % und eine Spezifität von (unglaublichen) 100 % für die Diagnose einer ATTR-Amyloidose [14]. Aufgrund der hohen Spezifität war der positiv prädiktive Wert (PPV) mit 100 % ebenfalls unglaublich hoch. Insofern war es nicht verwunderlich, dass eine spätere Reevaluation derselben Arbeitsgruppe unter Berücksichtigung neuer Referenzwerte für die Leichtkettenbestimmung eine deutlich geringere Sensitivität von nur noch 46 % und einen realistischeren PPV von 98 % ergaben. Dies zeigt, dass eine unauffällige Knochenszintigrafie eine Amyloidose nicht sicher ausschließt (negativ prädiktiver Wert, NPV, von nur 39 %) [15]. Ein positiver Befund bestätigt allerdings die Diagnose mit einem hohen PPV von 98 %. Die Kardio-MRT stellt eine wertvolle Ergänzung und zunehmend auch eine Alternative zur Szintigrafie dar. Sie ermöglicht nicht nur die Erfassung struktureller

Veränderungen, wie etwa eine septal betonte Hypertrophie oder eine restriktive Kardiomyopathie, sondern bietet auch eine detaillierte Gewebedifferenzierung. Eine diffuse Kontrastmittelanreicherung im linken und rechten Ventrikel sowie in den Vorhofwänden gilt als hochspezifisch für eine kardiale Amyloidose. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus dem geschilderten MRT-Befund und der negativen Leichtkettenbestimmung eine Spezifität von 98 % für die Diagnose einer ATTR-Amyloidose erreicht [16].

Der diagnostische Nutzen des Kardio-MRT wurde in multizentrischen Analysen bestätigt, die im direkten Vergleich zur Knochenszintigrafie eine überlegene Detektionsrate zeigten [17]. Dies gilt insbesondere für Patienten mit niedrigen Perugini-Scores. Die Herausforderung bleibt jedoch, frühe Stadien der Erkrankung zuverlässig zu identifizieren. Während strukturelle Veränderungen im Spätstadium offensichtlich sind, können sie in frühen Phasen leicht übersehen werden. Hier bietet das T1- und ECV-Mapping eine ergänzende Möglichkeit zur differenzierten Myokardcharakterisierung [8]. Eine multizentrische Studie untersuchte den diagnostischen Wert der Kardio-MRT im Vergleich zur Endomyokardbiopsie (Goldstandard) zur Diagnosestellung einer kardialen Amyloidose. In dieser Studie erhielten 160 Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie infolge unterschiedlicher Herzerkrankungen sowohl eine Kardio-MRT als auch eine Endomyokardbiopsie. Die Kardio-MRT erreichte eine hohe Sensitivität und Spezifität von 95 % und 98 % (● Abb. 5) [16].

Abbildung 5
Differenzialdiagnose der kardialen Amyloidose anhand unterschiedlicher Kardio-MRT-Modalitäten; modifiziert nach [16]

Abkürzungen
MELAS = Mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden
LGE = Late Gadolinium Enhancement
ECV = Extrazelluläres Volumen
bSSFP = balanced Steady-state free precession imaging



Die Kombination eines charakteristischen Kardio-MRT-Musters mit negativer Untersuchung auf Paraproteinämie führte in dieser Studie zur Diagnose einer ATTR-Amyloidose (bestätigt durch Endomyokardbiopsie) mit einer Spezifität von 98 % und einem PPV von 99 % [16]. Das T1-Mapping ermöglicht eine quantitative Beurteilung des Extrazellulärvolumens (ECV), das bei fortgeschrittener Amyloidose Werte von weit über 50 % erreichen kann, während der Normbereich bei Gesunden etwa 25 bis 30 % beträgt. In Verlaufsuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass das ECV-Mapping in der Lage ist, eine Progression der Amyloidlast zu detektieren, selbst wenn Veränderungen im Late Gadolinium Enhancement (LGE) nur gering ausgeprägt sind [17]. Diese Ergebnisse unterstreichen die wichtige Rolle der

Kardio-MRT als diagnostisches Instrument in der Abklärung und zur Verlaufsbeurteilung der kardialen Amyloidose, insbesondere bei diskreten Befunden in der Knochenszintigrafie.

AUSSAGEKRAFT DES EXTRAZELLULARVOLUMENS

Die Kardio-MRT liefert prognostische Informationen und unterstützt das Therapiemonitoring. Die Zunahme des ECV bei der kardialen Amyloidose ist auf die Ablagerung von fehlgefalteten Proteinen im Extrazellularraum zurückzuführen. Dies äußert sich in einer Verlängerung der T1-Relaxationszeit [18]. Das ECV lässt sich im Kardio-MRT berechnen, indem die T1-Zeiten vor und nach der Kontrastmittelgabe normiert auf den Hämatokritwert berechnet werden. Der Hämatokrit spiegelt den zellulären Anteil des Blutes wider, wodurch das ECV den Anteil des Herzmuskels darstellt, der nicht von Zellen eingenommen wird. Die Ablagerung von Amyloid im Herzmuskel beginnt häufig subendokardial und breitet sich dann transmural aus. Dies führt zu einer globalen Anreicherung im Herzen, die im LGE sichtbar wird. Sowohl der Anstieg des ECV als auch die Zunahme des LGE reflektieren die zunehmende Amyloidablagerung. Zudem wird der Ventrikel mit fortschreitender Amyloidablagerung fortschreitend steif, was die Kontraktilität einschränkt. Typisch für die kardiale Amyloidose ist, dass nicht nur das linksventrikuläre, sondern auch das rechtsventrikuläre Myokard und die Atrien hypertrophieren. Der recht simple Perugini-Score korreliert nur mäßig mit dem ECV und den T1-Relaxationszeiten [19]. Eine Studie mit >200 betroffenen Probanden, darunter Patienten mit AL- und ATTR-Amyloidose, sowie >400 Studienteilnehmer ohne kardiale Beteiligung, zeigte, dass die T1- und ECV-Werte bei gesicherter Amyloidose signifikant erhöht sind. Besonders das ECV erwies sich als der Parameter mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit (● **Abb. 6**), wobei der optimale Cut-off-Wert für die Diagnosestellung bei einem ECV von 37 % lag [20].

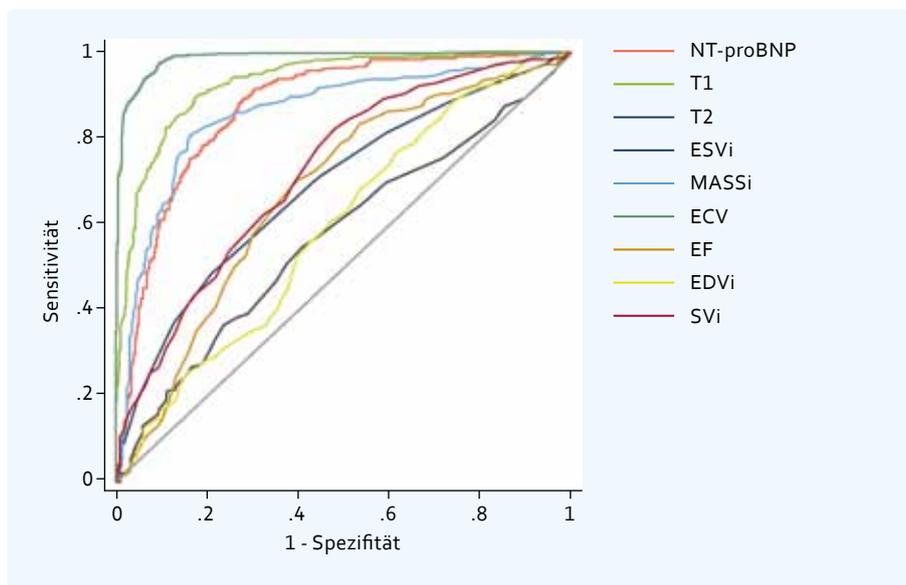


Abbildung 6

Native T1 im Vergleich zu NT-proBNP und anderen Kardio-MRT-Parametern. ROC(receiver operating characteristic)-Kurven zum Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von nativen T1-Werten mit anderen Parametern; modifiziert nach [20]

Abkürzungen

ECV = Extrazellulärvolumen

EDVi = Enddiastolisches Volumenindex

EF = Ejektionsfraktion

ESVi = Endsystolischer Volumenindex

MASSi = Linksventrikulärer Massenindex

NT-proBNP = N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid

SVi = Schlagvolumenindex

Die kardiale AL-Amyloidose kann eine rasch progrediente Erkrankung darstellen. Es lässt sich beobachten, dass das ECV bei Patienten, die sich bereits mit einem Kardiomyopathiephänotyp vorstellen, eindeutig erhöht ist. Interessanterweise ist das ECV auch bei 47 % der Patienten erhöht, die klinisch noch keine Herzinsuffizienzzeichen aufweisen. Dies könnte ein Hinweis auf eine subklinische oder beginnende kardiale Beteiligung sein und sollte hinsichtlich der weiteren Abklärung berücksichtigt werden [21].

In einer Studie erwiesen sich T1- und ECV-Mapping als unabhängige prädiktive Faktoren für die Mortalität bei kardialer AL-Amyloidose (Hazard Ratio [HR] 4,41), selbst nach Adjustierung für Alter, NT-proBNP (N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid), EF, E/E', ventrikulärer Massenindex, DPD-(3,3-Diphosphono-1,2-Propandicarbonsäure-)Grad (Auswertung der Technetium-99m-DPD-Knochenszintigrafie) und LGE [22]. Daraus ergibt sich, dass das myokardiale ECV sowie das native T1 zuverlässige Biomarker der kardialen AL-Amyloidose darstellen und eine prognostische Relevanz für die Mortalität bei systemischer Amyloidose aufweisen.

Das Kardio-MRT eignet sich grundsätzlich gut für die Verlaufskontrolle des kardialen Zustandes unter Therapie. Bei der AL-Amyloidose zeigen Studiendaten, dass sich das ECV bei Therapieansprechen verringert. Die Reduktion des ECV ist im langfristigen Verlauf mit einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion, insbesondere in der Strain-Testung, assoziiert [23]. Sie kann einen anschließenden Rückgang der Amyloidlast bei AL-Amyloidose voraussagen. Außerdem ist diese Regression der Amyloidlast mit einem verbesserten Überleben assoziiert [23]. Im Fall der ATTR-Amyloidose lässt sich ebenfalls die kardiale Beteiligung im Verlauf mithilfe der Kardio-MRT erfassen. Allerdings ist die Evidenz hinsichtlich des Nutzens zur Beurteilung des Therapieansprechens bei der ATTR-Amyloidose noch begrenzt [23]. Eine Studie mit ATTR-Amyloidosepatienten, die zu Beginn der Therapie und nach zwölf Monaten eine Kardio-MRT-Untersuchung erhielten, zeigte eine Stabilisierung des ECV unter Behandlung, während es in der unbehandelten Gruppe weiter anstieg [24].

SUBTYPISIERUNG MITTELS KARDIO-MRT

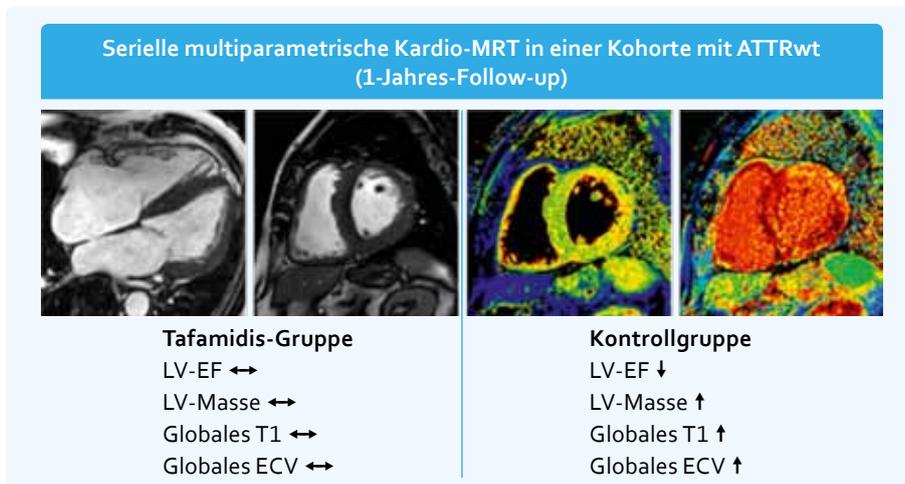
Die Differenzierung zwischen einer AL-Amyloidose und einer ATTR-Amyloidose im Kardio-MRT bleibt eine Herausforderung. Arbeiten zeigen, dass die ATTR-Amyloidose im Vergleich zur AL-Amyloidose generell mit einer größeren linken Ventrikelmasse, in Einzelstudien mit einer stärker ausgeprägten transmuralen Anreicherung im LGE und tendenziell auch mit einem höheren ECV einhergeht. Diese Merkmale sind jedoch nicht ausreichend spezifisch und ermöglichen keine klare Unterscheidung zwischen den beiden Unterformen [25]. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit Amyloidose, insbesondere bei der AL-Amyloidose, histologisch ödematöse Veränderungen nachweisbar sind, was bildgebend mittels T2-gewichteter Aufnahmen darstellbar sein kann [26]. Darüber hinaus zeigte eine Untersuchung, dass die T2-Relaxationszeit mit dem klinischen Outcome bei Patienten mit AL-Amyloidose assoziiert ist, wobei diese Korrelation auch nach Korrektur für ECV und NT-proBNP bestehen blieb. In einer Untersuchung an 75 Patienten, darunter 53 mit AL-Amyloidose und 22 mit linksventrikulärer Hypertrophie anderer Genese, wurde festgestellt, dass eine subendokardiale Anreicherung bei AL-Amyloidose häufiger auftritt, während bei der ATTR-Amyloidose eher eine transmurale Anreicherung zu beobachten ist. Bei der Analyse der Relaxationszeiten zeigte sich, dass die T2-Relaxationszeit v. a. bei (akuten) AL-Amyloidosepatienten erhöht war, mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit (AUC [Area under the Curve] = 0,86) zur Unterscheidung von AL und ATTR. Im Vergleich dazu waren die T1-Relaxationszeiten und das ECV weniger hilfreich für die Differenzierung [25]. Es muss jedoch ganz klar angemerkt werden, dass der sicherste und einfachste Weg zur Differenzierung zwischen einer AL- und einer ATTR-Amyloidose die Bestimmung der Leichtketten (inkl. Immunfixation) im Serum und Urin bleibt und entsprechend zeitnah erfolgen sollte, sobald der Verdacht auf eine kardiale Amyloidose geäußert wird.

NEUE THERAPEUTISCHE ANSÄTZE BEI ATTR

Die supportive Behandlung von Patienten mit kardialer Amyloidose fokussiert sich auf die Linderung unterschiedlicher Symptome sowie auf die Behandlung kardialer Komplikationen und begleitender Erkrankungen. Zu diesen zählen insbesondere Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Erregungsleitungsstörungen, Thromboembolien und schwere Aortenstenosen [27, 28]. Die spezifische Behandlung der kardialen AL-Amyloidose sollte durch ein multidisziplinäres Team erfolgen, das sowohl Onkologen als auch Kardiologen einbezieht. Wann immer möglich, sollten die Patienten an spezialisierte Zentren überwiesen werden, um eine optimale Versorgung sicherzustellen [29]. In der Behandlung der Transthyretin-Amyloidose (ATTR) wurden in den letzten Jahren mehrere vielversprechende neue therapeutische Ansätze entwickelt. Diese zielen alle darauf, auf molekularer Ebene die Synthese oder Aggregation des Transthyretin-Proteins zu reduzieren, um die Amyloidlast zu senken.

TTR-Stabilisatoren

Tafamidis war bis April 2025 in Deutschland das einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der kardialen ATTRwt-Amyloidose. Tafamidis stabilisiert die TTR-Tetramere und reduziert damit die Bildung von Amyloidablagerungen [30]. Acoramidis, ebenfalls ein TTR-Stabilisator, hat nun auch die EU-Zulassung erlangt und ist seit April 2025 in Deutschland verfügbar [31]. Diese Substanzen können sowohl bei einer ATTRv- als auch bei einer ATTRwt-Amyloidose mit Kardiomyopathie eingesetzt werden. Sie sind jedoch nicht bei einer AL-Amyloidose zugelassen. In einer kontrollierten Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Münster wurde die Wirkung von Tafamidis bei 20 Patienten mit ATTRwt-Amyloidose untersucht. Nach einem Jahr zeigte die mit Tafamidis behandelte Gruppe stabile kardiale Parameter, einschließlich EF, Myokardmasse, T1- und ECV-Werten. Im Gegensatz dazu verschlechterten sich diese Parameter in der Kontrollgruppe (● **Abb. 7**) [32].



In einer unabhängigen, in Wien durchgeführten Studie wurden die kardialen Parameter bei Patienten mit und ohne Tafamidis-Therapie nach einem Jahr untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei Patienten ohne Tafamidis der mittlere ECV-Wert von etwa 42 % auf 49 % anstieg, während der ECV-Wert in der Tafamidis-Gruppe relativ stabil blieb [33]. In einer größeren Kohorte mit ATTRwt-Amyloidose wurde die Wirkung von Tafamidis über 27 Monate untersucht. Ohne Therapie nahm die EF im Vergleich zur behandelten Gruppe stärker ab, während Myokardmasse und ECV deutlicher anstiegen [32]. In der Phase-III-Studie ATTRIBUTE-CM zeigten longitudinale Kardio-MRT-Untersuchungen nach zwölf, 24 und 30 Monaten unter Acoramidis eine Tendenz zur Verbesserung oder Stabilisierung der strukturellen und funktionellen biventrikulären Parameter im Vergleich zu Placebo, unter dem die myokardiale Struktur und Funktion entweder stabil blieb oder sich verschlechterte [34].

Abbildung 7

Kardiomagnetresonanztomografie-basierte Veränderungen in der kardialen ATTR-Amyloidose nach einem Jahr unter Tafamidis-Therapie; modifiziert nach [32]

Abkürzungen

LV = Linker Ventrikel

EF = Ejektionsfraktion

ECV = Extrazellulärvolumen

mRNA-gerichtete Therapien

Patisiran und Vutrisiran sind „small interfering ribonucleic acid“ (siRNAs), die die TTR-Messenger-(mRNA-)RNA abbauen und somit die Proteinproduktion hemmen. Beide sind für die hereditäre ATTR-Polyneuropathie im Stadium 1 und 2 zugelassen. Vutrisiran verbesserte in einer Phase-III-Studie signifikant die neurologische Funktion [30].

Antisense-Oligonukleotide (ASO)

Inotersen bindet an die TTR-mRNA und verhindert deren Translation. Es wird wöchentlich subkutan verabreicht. Eplontersen, ein ASO mit GalNAc(N-Acetylgalactosamin)-Konjugation, wird alle vier Wochen injiziert und wird derzeit in der CARDIO-TTRansform-Studie untersucht [35].

CRISPR-Cas9-Genom-Editierung

Nexiguran-Ziclumeran (NTLA-2001) erzielte in bisherigen Studien eine Reduktion der TTR-Spiegel um 90 % und wird in einer Phase-III-Studie weiter untersucht [36].

TTR-Depletoren und -Antikörper

NI006 und PRX-004 sind monoklonale Antikörper, die fehlgefaltetes TTR erkennen und eliminieren, wodurch die Amyloidablagerungen reduziert werden. AT-02 bindet an TTR und hemmt dessen Aggregation, was die Krankheitsprogression verlangsamt [30]. In einer Phase-I-Studie wurde die kardiale Wirkung von NI006 nach nur vier Monaten per Kardio-MRT untersucht. Der initial hohe mittlere ECV-Wert von 60 % sank unter Therapie auf 48 % und nach zwölf Monaten auf 42 %, was ein sehr hoffnungsvolles Ergebnis darstellt [37].

AUSBLICK: PET-MRT

Ein vielversprechender diagnostischer Ansatz für die ATTR-Amyloidose ist der Einsatz Positronen-Emissions-Tomografie-(PET-)basierter Tracer zur spezifischen Visualisierung von Amyloidfibrillen. Sollten sich in den kommenden Jahren spezifische PET-Tracer für die klinische Routine etablieren, könnte dies die Diagnostik und Therapieüberwachung erheblich verbessern. Besonders die Kombination aus PET und MRT bietet ein großes Potenzial, da sie präzise anatomische und funktionelle Informationen vereint und so tiefere Einblicke in Krankheitsprogression und Therapieeffekte ermöglicht – ein potentieller künftiger Meilenstein in der personalisierten Medizin [38].

FAZIT

- Die Früherkennung der kardialen Amyloidose bleibt eine Herausforderung.
- Die Kardio-MRT bietet eine hohe diagnostische Genauigkeit und prognostische Informationen.
- Late Gadolinium Enhancement (LGE) und Exzellularvolumen (ECV) sind zunehmend wichtige diagnostische und prognostische Kardio-MRT-Parameter.
- Das ECV hat sich als Biomarker für das Therapiemonitoring bewährt.
- Eine Limitation der Kardio-MRT ist, dass sie derzeit die Amyloidose nicht sicher subtypisieren kann, wobei dies jedoch auch mit der Knochenszintigrafie nicht möglich ist;
- hierfür bedarf es der ergänzenden Leichtkettenuntersuchung im Serum und Urin.
- Ein multimodaler Ansatz unter Berücksichtigung von Klinik, Biomarkern und Bildgebung ist notwendig.

LITERATUR

1. Benson MD et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25:215–219
2. Garcia-Pavia P et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:512–526
3. Kittleson MM et al. 2024 Update to the 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2024;17
4. Pankuweit S, Dörr R. Diagnose und Behandlung der kardialen Amyloidose. *Herz* 2022;47:41–47
5. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:571–579
6. Ioannou A et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation* 2022;146:1657–1670
7. Ney S et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis in Germany: a retrospective analysis from 2009 to 2018. *Clin Res Cardiol* 2023;112:401–408
8. Yilmaz A et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol* 2021;110:479–506
9. Korthals D et al. CMR-based T1-mapping offers superior diagnostic value compared to longitudinal strain-based assessment of relative apical sparing in cardiac amyloidosis. *Sci Rep* 2021;11:15521
10. Smiseth OA et al. Myocardial Strain Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2025;18:340–381
11. Farsalinos KE et al. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1171–1181
12. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726
13. Meier C, Yilmaz A. Diagnostik der kardialen Amyloidose. *Die Innere Medizin* 2023;64:830–841
14. Gillmore JD et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–2412
15. Gillmore JD et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;390:132–142
16. Chatzantonis G et al. Diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in comparison to endomyocardial biopsy in cardiac amyloidosis: a multi-centre study. *Clin Res Cardiol* 2021;110:555–568

17. Slivnick JA et al. Non-invasive diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis utilizing typical late gadolinium enhancement pattern on cardiac magnetic resonance and light chains. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:829–837
18. Fontana M et al. The Last Decade in Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. Published Online First: January 2025
19. Martinez-Naharro A et al. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:413–426
20. Baggiano A et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:69–80
21. Clerc OF et al. Myocardial Characteristics, Cardiac Structure, and Cardiac Function in Systemic Light-Chain Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:1271–1286
22. Banyersad SM et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J* 2015;36:244–251
23. Martinez-Naharro A et al. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J* 2022;43:4722–4735
24. Fontana M, Chacko LA, Martinez-Naharro A. Detailed Understating of Cardiac Amyloidosis by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:1311–1313
25. Kravchenko D et al. Parametric mapping using cardiovascular magnetic resonance for the differentiation of light chain amyloidosis and transthyretin-related amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024;25:1451–1461
26. Ridouani F et al. Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;20:58
27. Mughtar E, Lin G, Grogan M. The Challenges in Chemotherapy and Stem Cell Transplantation for Light-Chain Amyloidosis. *Can J Cardiol* 2020;36:384–395
28. Garcia-Pavia P, Domínguez F, Gonzalez-Lopez E. Amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Med Clin (Barc)* 2021;156:126–134
29. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 2016;128:159–168
30. Buxbaum JN. Treatment of hereditary and acquired forms of transthyretin amyloidosis in the era of personalized medicine: the role of randomized controlled trials. *Amyloid* 2019;26:55–65
31. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Änderungsvorschlag für den OPS 2025; Stand: 29.02.2024
32. Chamling B et al. Therapeutic value of tafamidis in patients with wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) with cardiomyopathy based on cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging. *Clin Res Cardiol* 2023;112:353–362
33. Duca F et al. Myocardial structural and functional changes in cardiac amyloidosis: insights from a prospective observational patient registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;25:95–104
34. Razvi Y et al. Effect of Acoramidis on Myocardial Structure and Function in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Insights From the ATTRIBUTE-CM Cardiac Magnetic Resonance (CMR) Substudy. *Circ Heart Fail* 2024;17
35. Fontana M et al. Study design of the CARDIO-TTTransform cardiac magnetic resonance imaging substudy. *Eur Heart J* 2024;45
36. Fontana M et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing with Nexiguran Ziclumeran for ATTR Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;391:2231–2241
37. Garcia-Pavia P et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med* 2023;389:239–520
38. Wall JS et al. Cardiac Amyloid Detection by PET/CT Imaging of Iodine (124I) Evuzamitide (124I-p5+14). *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:1433–1448

Referenten

Univ.-Prof. Dr. med. Ali Yilmaz
Leiter des Herz-MRT-Zentrums und der Sektion für Herzbildgebung
Klinik für Kardiologie I
Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 48
48149 Münster

Prof. Dr. med. Julian A. Luetkens
Kommissarischer Direktor
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: spyrakot – stock.adobe.com
Abbildung 1 unter Verwendung von: ONYXprj, Andrew – stock.adobe.com; lioputra, VectorMine, rosadu – istockphoto.com; Mohamed_hassan – pixabay.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur kardialen Amyloidose ist richtig?

- Die AL-Amyloidose tritt meist familiär gehäuft auf.
- Die Transthyretin-Amyloidose (ATTR) hat immer eine hereditäre Ursache.
- Die kardiale Beteiligung bestimmt maßgeblich die Prognose.
- Eine definitive Unterscheidung zwischen AL und ATTR ist allein mithilfe der Kardio-MRT möglich.
- Die Krankheit betrifft ausschließlich Männer >60 Jahre.

? Welche Aussage zur diagnostischen Wertigkeit der Kardio-MRT ist falsch?

- Sie erlaubt eine präzise Gewebedifferenzierung.
- Sie ermöglicht die Quantifizierung der extrazellulären Matrix mittels ECV-Bestimmung.
- Sie kann eine ATTR-Amyloidose sicher von einer AL-Amyloidose unterscheiden.
- Sie hat eine hohe Sensitivität für die Erkennung von Amyloidablagerungen.
- Sie kann als Biomarker für das Therapiemonitoring genutzt werden.

? Welche Aussage zum „apical sparing“ ist richtig?

- Es ist spezifisch für die Diagnose einer kardialen Amyloidose.
- Es zeigt eine erhaltene Strain-Auslenkung in den apikalen Segmenten trotz basaler Versteifung.
- Es tritt ausschließlich bei Patienten mit AL-Amyloidose auf.
- Es erlaubt eine sichere Differenzierung zwischen verschiedenen Hypertrophieformen.
- Es hat eine höhere diagnostische Genauigkeit als das ECV-Mapping.

? Welche Aussage zur Knochenszintigrafie ist falsch?

- Sie spielt eine zentrale Rolle bei der Differenzierung von ATTR- und AL-Amyloidose.
- Ein hoher Perugini-Score ist spezifisch für eine ATTR-Amyloidose.
- Eine unauffällige Szintigrafie schließt eine Amyloidose sicher aus.
- Sie basiert auf der Anreicherung von Technetium-markierten Tracern.
- Sie kann vor allem in frühen Stadien falsch negativ ausfallen.

? Welche Aussage zur Bestimmung des Extrazellulärvolumens (ECV) ist richtig?

- Sie erfasst den interstitiellen Raum und reflektiert die Amyloidlast.
- Sie wird mithilfe der Echokardiografie bestimmt.
- Ein ECV-Wert von <30 % spricht für eine Amyloidose.
- Sie eignet sich nicht für das Therapiemonitoring.
- Es konnte keine Korrelation des ECV mit dem Krankheitsverlauf nachgewiesen werden.

? Welche Aussage zu Kardio-MRT und Late Gadolinium Enhancement (LGE) ist falsch?

- Eine besonders hohe LV-Myokardmasse spricht eher für eine AL-Amyloidose.
- LGE lässt sich bei einer kardialen Amyloidose häufig nachweisen.
- Eine diffuse Kontrastmittelanreicherung spricht für eine Amyloidose.
- LGE kann bei AL- und ATTR-Amyloidose in unterschiedlichen Mustern auftreten.
- LGE kann Hinweise auf das Fortschreiten der Erkrankung liefern.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Differenzierung von AL- und ATTR-Amyloidose mithilfe der Kardio-MRT ist richtig?

- Die ATTR-Amyloidose zeigt häufiger eine massive Zunahme der LV-Myokardmasse.
- Die AL-Amyloidose weist häufiger Strain-Veränderungen auf als die ATTR-Amyloidose.
- Eine subendokardiale Anreicherung im LGE ist typisch für eine ATTR-Amyloidose.
- Das ECV ist bei der AL-Amyloidose stets niedriger als bei der ATTR-Amyloidose.
- Die Kardio-MRT kann eine AL-Amyloidose immer sicher von einer ATTR-Amyloidose unterscheiden.

? Welche Aussage zur Therapie der Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) ist falsch?

- Tafamidis stabilisiert das Transthyretin-Tetramer und verlangsamt die Krankheitsprogression.
- Patisiran reduziert die TTR-Proteinproduktion durch RNA-Interferenz.
- Die CRISPR-Cas9-basierte Geneditierung zeigt vielversprechende erste Ergebnisse.
- TTR-Depletoren wie NI006 zielen auf die Entfernung bereits abgelagerter Amyloidfibrillen.
- Tafamidis ist sowohl für die ATTR- als auch für die AL-Amyloidose zugelassen.

? Welche Aussage zur Bedeutung der Kardio-MRT in der Therapieüberwachung ist richtig?

- Ein stabiler oder rückläufiger ECV-Wert weist auf ein Therapieansprechen hin.
- Die Kardio-MRT ist vor allem in den frühen Krankheitsstadien aussagekräftig.
- Das T1-Mapping hat keine prognostische Aussagekraft.
- Die Knochenszintigrafie ist prognostisch aussagekräftiger als die Kardio-MRT.
- Gegenwärtig kann nur die Endomyokardbiopsie das Therapieansprechen nachweisen.

? Welche Aussage zur diagnostischen Abklärung bei Verdacht auf kardiale Amyloidose ist falsch?

- Die Knochenszintigrafie wird weiterhin empfohlen.
- Eine unauffällige Knochenszintigrafie schließt eine Amyloidose nicht sicher aus.
- Eine Kombination aus LGE, T1- und ECV-Mapping kann zur Differenzialdiagnostik beitragen.
- Die PET-MRT kommt in der Klinik routinemäßig zum Einsatz.
- Die Differenzierung zwischen AL- und ATTR-Amyloidose beeinflusst die Therapieentscheidung maßgeblich.