



Kostenlose Teilnahme auf [cme-kurs.de](https://www.cme-kurs.de)

Die ATTR-Kardiomyopathie – neue Einblicke zur frühen Diagnose und zielgerichteten Therapie

Prof. Dr. med. Fabian Knebel, Berlin; Prof. Dr. med. Caroline Morbach, Würzburg; PD Dr. med. Daniel Lavall, Leipzig

Zusammenfassung

Die Transthyretin-Amyloidose mit kardialer Manifestation (englisch „transthyretin amyloid cardiomyopathy“, ATTR-CM) hat sich innerhalb weniger Jahre von einer vermeintlich seltenen Erscheinung zu einer wichtigen Differenzialdiagnose der Herzinsuffizienz gewandelt. Ursache ist die extrazelluläre Ablagerung fehlgefalteter Transthyretin-Fibrillen im Myokard, die zu einer restriktiven Kardiomyopathie mit ernster Prognose führt. Screeningstudien zeigen, dass bei >90-Jährigen bis zu jeder Fünfte kardiale Amyloidablagerungen aufweist; auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), Aortenklappenstenose oder Karpaltunnelsyndrom findet sich die Erkrankung überzufällig häufig.

Die Verdachtsdiagnose stützt sich auf einfache Marker: disproportional erhöhtes NT-proBNP (N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid) bei erhaltener Ejektionsfraktion (EF), Niedervoltage im EKG trotz verdickter Herzwände sowie beidseitiges Karpaltunnelsyndrom in der Anamnese. Die Diagnose ATTR-CM wird, nach Ausschluss einer Leichtketten-Amyloidose (negative Befunde für Leichtketten und Immunfixation in Serum und Urin), durch eine Skelettszintigrafie gesichert. Erstmals stehen verschiedene krankheitsmodifizierende Therapien zur Verfügung: Transthyretin-Stabilisatoren (Tafamidis, Acoramidis) und Gene-Silencer (Vutrisiran) verbessern Mortalität, Hospitalisierungsrate, kardiale Biomarker und Belastbarkeit. Eine frühe Diagnose und ein rascher, an spezialisierten Zentren initiiert Therapiebeginn sind entscheidend für die Prognose der Erkrankung.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Pathophysiologie der ATTR-Amyloidose sowie die Abgrenzung von hereditärer und Wildtypform und die Abgrenzung der ATTR von der AL-Amyloidose,
- ✓ die klinischen Red Flags, die apparative Diagnostik und den Diagnosealgorithmus aus Leichtkettenausschluss und Skelettszintigrafie,
- ✓ die verfügbaren krankheitsmodifizierenden Therapieprinzipien der ATTR-CM samt Studienevidenz,
- ✓ die Bedeutung eines frühen Therapiebeginnes, die Grundzüge des Monitorings sowie den Umgang mit Progression und begleitender Herzinsuffizienztherapie.

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 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



EINE ERKRANKUNG IM WANDEL

Die Geschichte der Amyloidose beginnt in Berlin: Rudolf Virchow beschrieb 1854 wachsartige Gewebeablagerungen, die sich nach Jodkontakt ähnlich wie Stärke intensiv blauschwarz anfärbten. Daraus leitet sich der bis heute verwendete Begriff „Amyloid“ (von Amylum, Stärke) ab. Heute kennen wir rund 30 Amyloidose-Formen; im kardiologischen Alltag dominiert jedoch klar die Transthyretin-(TTR-) Amyloidose mit Kardiomyopathie [1].

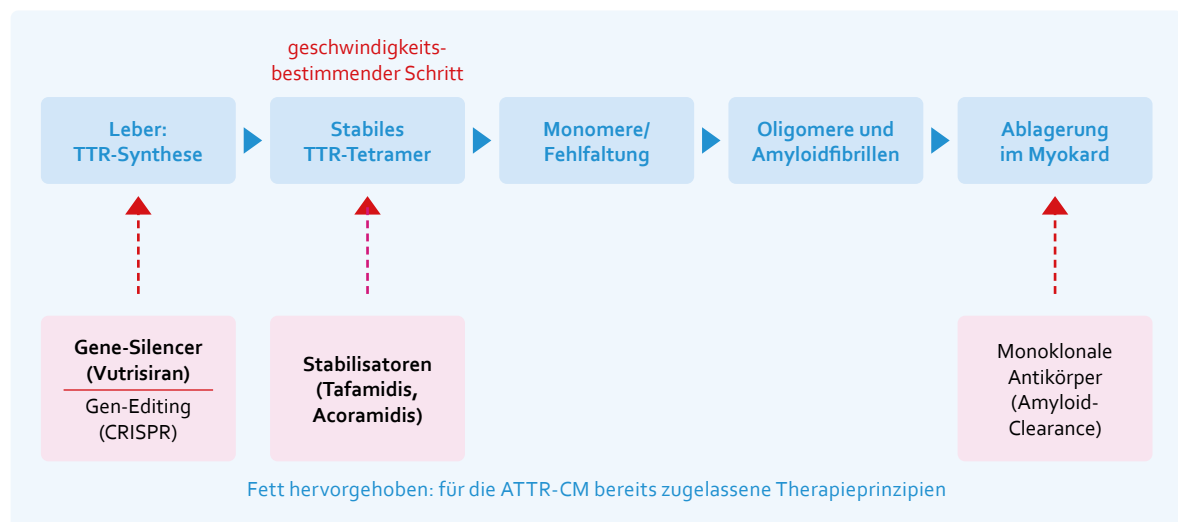
Lange galt die kardiale Transthyretin-Amyloidose als seltene, wenig therapierbare Alterserscheinung. Dieses Bild hat sich grundlegend gewandelt – nicht weil die Erkrankung häufiger geworden wäre, sondern weil gestiegene Aufmerksamkeit, verbesserte nicht invasive Diagnostik und erstmals wirksame Therapien sie in den Fokus gerückt haben. Daten des National Amyloidosis Centre in London zeigen über die vergangenen Jahre einen deutlichen Anstieg neu diagnostizierter Patienten in allen Krankheitsstadien bei gleichzeitig kontinuierlich verbesserter Überlebensprognose. Die Transthyretin-Amyloidose ATTR-CM (englisch „transthyretin amyloid cardiomyopathy“, ATTR-CM) ist damit heute eine behandelbare Erkrankung, deren rechtzeitiges Erkennen über die Prognose entscheidet [2].

PATHOPHYSIOLOGIE UND KLASSIFIKATION

Amyloidosen sind durch fehlgefaltete Proteine gekennzeichnet, die in hochgradig organisierter Form zu β -faltblattreichen, unlöslichen und Protease-resistenten Fibrillen aggregieren. Der pathophysiologische Kern der ATTR-Amyloidose liegt in der Leber: Dort wird Transthyretin (TTR), ein physiologisches Transportprotein, als stabiles Tetramer gebildet. Wird dieses Tetramer instabil, zerfällt es in Monomere, die sich zu Oligomeren und schließlich zu langen, unlöslichen Amyloidfibrillen zusammenlagern und extrazellulär ablagern. Der Zerfall des Tetramers ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und damit der zentrale therapeutische Angriffspunkt (■ Abb. 1) [1, 3, 4].

Abbildung 1

Pathophysiologische Kaskade der ATTR-Amyloidose und therapeutische Angriffspunkte – von der hepatischen TTR-Synthese über den Zerfall des Tetramers bis zur Amyloidablagerung im Myokard. Schematische Darstellung, nach [1, 3, 4]



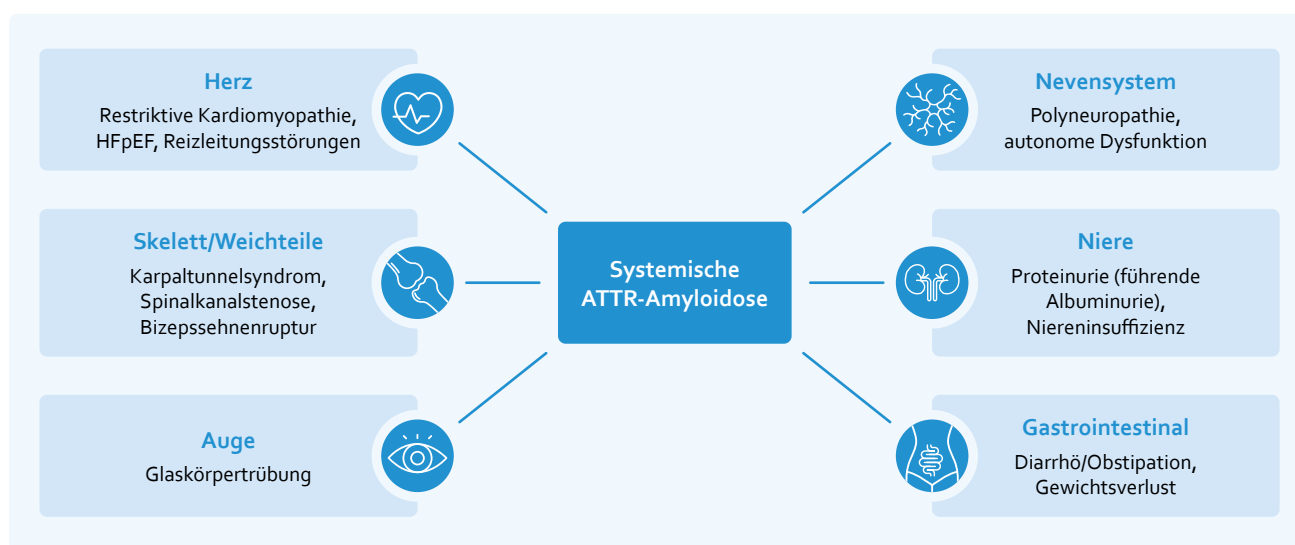
Fett hervorgehoben sind die für die ATTR-CM bereits zugelassenen Therapieprinzipien (TTR-Stabilisatoren Tafamidis und Acoramidis, TTR-Silencer Vutrisiran); Gen-Editing und monoklonale Antikörper zur Amyloid-Clearance befinden sich noch in klinischer Prüfung

Wichtig ist der extrazelluläre Charakter der Ablagerung. Auch wenn in der Echokardiografie eine verdickte linksventrikuläre Wand vorschnell mit „Hypertrophie“ gleichgesetzt wird, handelt es sich pathophysiologisch um eine Zunahme des Extrazellulärraumes. Dieses wird mithilfe von Magnetresonanztomografie (MRT) als erhöhtes Extrazellulärvolumen (ECV) sichtbar [5].

Die Amyloidose ist eine systemische Multiorganerkrankung. Manifestationen finden sich am Auge, an der Niere (Nephropathie mit Proteinurie, typischerweise mit führender Albuminurie), am peripheren und autonomen Nervensystem (Polyneuropathie, Blutdruckdysregulation), am Gastrointestinaltrakt sowie im Karpal-

tunnel und dem Spinalkanal. Trotz des systemischen Charakters besteht ein ausgeprägter Organotropismus. Das Herz ist vor allem bei drei Formen betroffen: der AA-Amyloidose (über mehr als 10 Jahre erhöhtes Serumamyloid A bei chronischer Inflammation), der AL-Amyloidose (Leichtketten bei Plasmazell dyskrasie) und der ATTR-Amyloidose [6, 7].

Bei der ATTR-Amyloidose steht die kardiale Beteiligung klinisch im Vordergrund. Die Amyloidablagerung im Myokard führt zu einer restriktiven Kardiomyopathie mit zunehmender Wandverdickung und diastolischer Funktionsstörung. Klinisch manifestiert sich die ATTR-CM daher in aller Regel als Herzinsuffizienz, und zwar überwiegend als Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) [1, 8]. Die unklare HFpEF im höheren Lebensalter ist damit eine der wichtigsten Konstellationen, in denen an eine ATTR-CM gedacht werden sollte. Welche Organsysteme bei der ATTR-Amyloidose darüber hinaus betroffen sein können, fasst Abbildung 2 (■ Abb. 2) zusammen [6, 7].



Die ATTR-Amyloidose kennt zwei Formen: Bei der hereditären Form (ATTRv) liegt eine destabilisierende Genmutation vor; bei der Wildtypform (ATTRwt) findet sich keine Mutation, und der Destabilisierungsmechanismus ist bislang nur unzureichend verstanden. Strikt abzugrenzen ist die AL-Amyloidose: Sie stellt einen internistisch-hämatologisch-onkologischen Notfall dar und erfordert die umgehende hämatologische Vorstellung sowie eine spezifische Chemotherapie.

EPIDEMIOLOGIE UND PROGNOSE

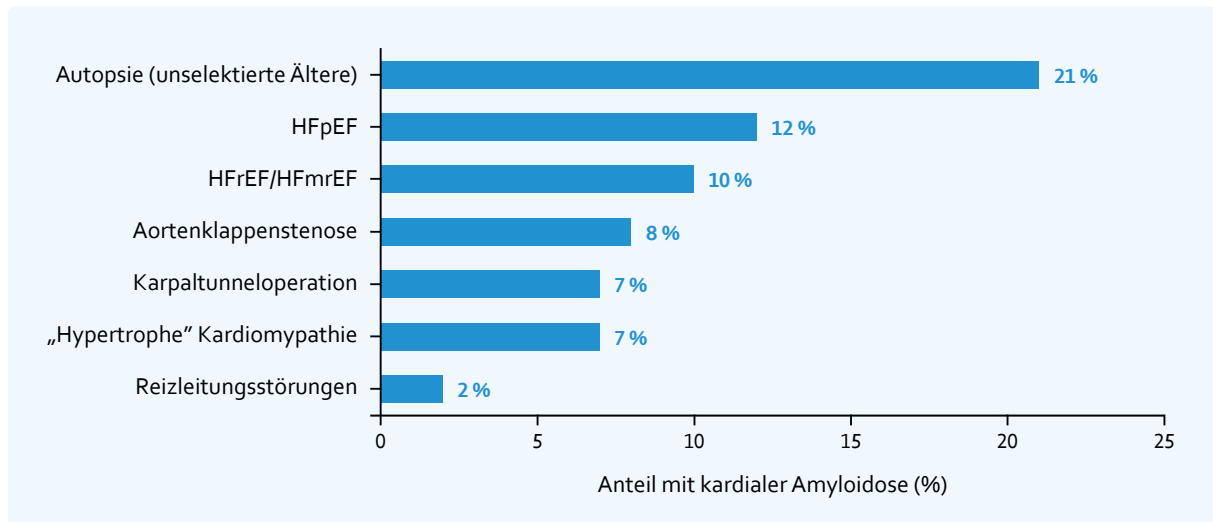
Die unbehandelte ATTR-CM hat eine ähnlich ungünstige Prognose wie eine onkologische Erkrankung: Nach rund 100 Monaten liegen ohne kausale Therapie die Überlebensraten nur noch bei etwa 25 bis 30 %. Umso wichtiger sind Screeningdaten zur tatsächlichen Prävalenz: Bei den >90-Jährigen finden sich kardiale Amyloidablagerungen in rund 20 %, bei den 80- bis 89-Jährigen noch bei etwa jedem Zehnten [9, 10].

Wichtig ist die Kenntnis der klinischen Konstellationen, in denen eine ATTR-CM gehäuft auftritt: bei als HFpEF ohne Ursachenklärung klassifizierter Herzinsuffizienz, nach Schrittmacherimplantation, bei anamnestischem Karpaltunnelsyndrom, bei Verdacht auf hypertrophe Kardiomyopathie oder bei Aortenklappenstenose [8]. Histologische Analysen bei HFpEF-Patienten ergaben in etwa 14 % Amyloidablagerungen im Herzen, was die Erkrankung klar als relevante und keineswegs seltene Ursache unterstreicht (■ Abb. 3) [10].

Abbildung 2

Die ATTR-Amyloidose als systemische Multiorganerkrankung mit typischen Organmanifestationen. Eigene Darstellung nach [6, 7]

Abkürzungen
ATTR = Transthyretin-Amyloidose
HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion

**Abbildung 3**

Prävalenz der kardialen Amyloidose in verschiedenen klinischen Kontexten (Screeningstudien); modifiziert nach [10]

Abkürzungen
HFpEF/HFmrEF/HFrEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener/gering reduzierter/reduzierter Ejektionsfraktion

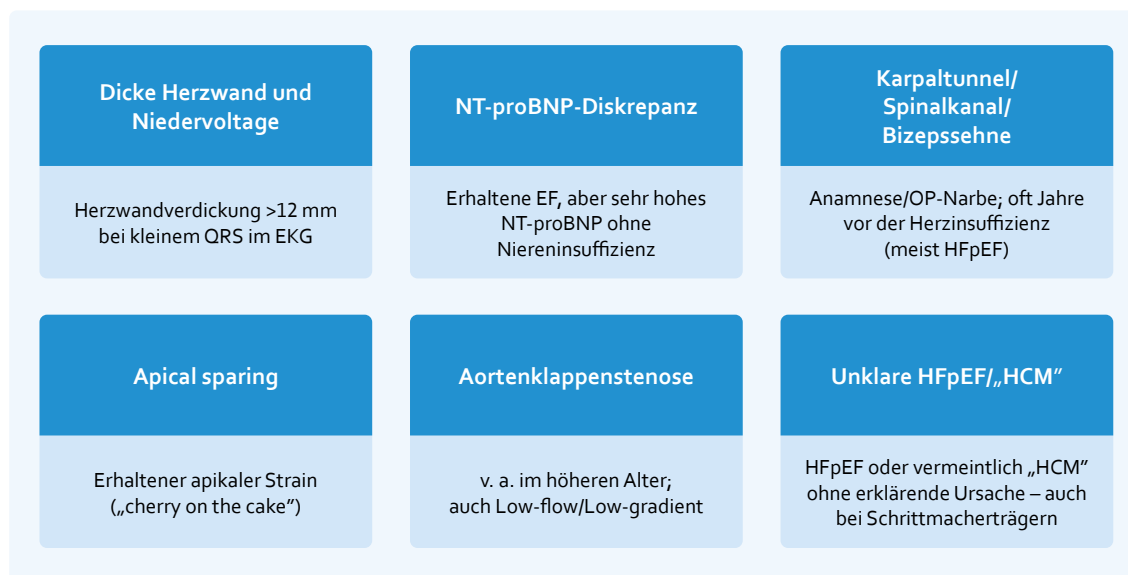
VOM VERDACHT ZUR DIAGNOSE

Der diagnostische Weg beginnt in aller Regel klinisch: Die meisten Patienten fallen durch Symptome einer Herzinsuffizienz auf – Belastungsdyspnoe, Leistungsminderung, Ödeme –, die sich echokardiografisch überwiegend als HFpEF darstellt. Die unklare HFpEF im höheren Lebensalter, insbesondere bei gleichzeitig verdickter linksventrikulärer Wand, ist damit der häufigste Anlass, überhaupt an eine kardiale Amyloidose zu denken und die weiterführende Diagnostik einzuleiten [1]. Am Anfang steht neben der Anamnese die einfache Diagnostik. Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigt typischerweise eine periphere Niedervoltage sowie Reizleitungs- und Erregungsausbreitungsstörungen. Die Kombination aus echokardiografisch diagnostizierter verdickter linksventrikulärer Wand und gleichzeitig kleinem QRS-Komplex oder niedrigem Sokolow-Index ist hochverdächtig, da echte Hypertrophie mit erhöhter Voltage einhergehen müsste. Ein unauffälliges EKG schließt die Erkrankung jedoch nicht aus. Einen weiteren wegweisenden Marker liefert das NT-proBNP. Charakteristisch ist eine Diskrepanz: Trotz meist erhaltener Ejektionsfraktion bei Diagnosestellung finden sich exzessiv erhöhte NT-proBNP-Werte, ohne dass eine relevante Niereninsuffizienz als Erklärung vorliegt. Die zeitliche Entwicklung ist dabei bemerkenswert: Lag der mittlere Wert bei Diagnose 2016 noch bei etwa 5500 pg/ml, werden Patienten heute im weltweiten Mittel bereits bei rund 1500 pg/ml diagnostiziert [2].

Die Echokardiografie zeigt neben der verdickten Herzwand häufig verdickte Atrioventrikularklappen (AV-Klappen), ein „sparkling“-Myokard, einen vergrößerten linken Vorhof mit erhöhtem Vorhofflimmerrisiko sowie mitunter einen Perikarderguss. Ein besonders hilfreiches Muster liefert das Speckle-Tracking mit dem typischen „apical sparing“ – einer erhaltenen longitudinalen Funktion apikal bei eingeschränkter Funktion basal, bildlich als „cherry on the cake“ beschrieben [1].

Besteht der Verdacht auf eine kardiale Amyloidose, typischerweise bei linksventrikulärer Wandstärke >12 mm, Alter >65 Jahre und mindestens einem Red Flag, folgt ein gestufter diagnostischer Algorithmus: Zunächst ist eine Leichtketten-Amyloidose durch Serum-Leichtketten sowie Immunfixation in Serum und Urin auszuschließen. Anschließend erfolgt die Skelettszintigrafie mit knochenaffinen ^{99m}Tc-Technetium-markierten Tracern, die fortgeschrittene Stadien mit hoher diagnostischer Genauigkeit erfasst. In Europa wird überwiegend ^{99m}Tc-DPD eingesetzt, alternativ ^{99m}Tc-HMDP; ^{99m}Tc-PYP ist vor allem in den USA gebräuchlich. Nicht geeignet ist hingegen das in der Knochenszintigrafie weitverbreitete ^{99m}Tc-MDP, da es für die ATTR-CM eine zu geringe Sensitivität aufweist [11]. Die Tracer-Anreicherung wird nach Perugini in die Grade 1 bis 3 eingeteilt; mit zunehmendem Grad nimmt die myokardiale Anreicherung zu, während die Knochenaufnahme abnimmt [12]. In der Praxis lässt sich der vollständige Red-Flag-Katalog oft nicht systematisch erheben. Besonders relevant sind daher höheres Lebensalter, Aor-

tenklappenstenose, Niedervoltage im EKG und ein anamnestisches Karpaltunnelsyndrom als häufige Komorbidität; ein einfacher Blick auf die Hände kann dabei bereits Hinweise auf eine frühere Karpaltunneloperation liefern (■ **Abb. 4**) [13].



PRAXISTIPP: AN EINE ATTR-CM DENKEN – DIE WICHTIGSTEN RED FLAGS

- Verdickte Herzwand (>12 mm) mit Niedervoltage oder kleinem QRS-Komplex – der Mismatch spricht gegen echte Hypertrophie.
- Erhaltene EF bei disproportional hohem NT-proBNP ohne erklärende Niereninsuffizienz
- Karpaltunnelsyndrom (häufigste Komorbidität) und Spinalkanalstenose – gezielt auf OP-Narben achten
- Aortenklappenstenose, unklare HFpEF, „hypertrophe Kardiomyopathie“ und Schrittmacherbedarf im höheren Alter
- „Apical sparing“ im Speckle-Tracking („cherry on the cake“)

RHYTHMUSSTÖRUNGEN UND VALVULÄRE BEGLEITBEFUNDE

Die kardiale Amyloidose ist eine Ursache zahlreicher Rhythmusstörungen. Bis zu 76 % der Patienten entwickeln Vorhofflimmern; Amyloidablagerungen im AV-Knoten können zudem AV-Blockierungen, Schenkelblöcke und Sinusknotendysfunktionen verursachen. Gerade bei Vorhofflimmern und echokardiografischem „apical sparing“ sollte daher an eine Amyloidose gedacht werden [14, 15].

Von zunehmender Bedeutung ist die enge Assoziation zwischen ATTR-Amyloidose und Aortenklappenstenose. Amyloidablagerungen finden sich nicht nur im Myokard, sondern auch im Aortenklappengewebe, wo sie inflammatorische Prozesse und Kalzifizierung fördern und so die Entstehung einer Aortenklappenstenose beschleunigen können. Eine Untersuchung aus den USA ergab, dass etwa jeder achte Patient, der sich einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) unterzog, gleichzeitig eine ATTR-Amyloidose aufwies. Was früher überwiegend als Folge der chronischen Druckbelastung angesehen wurde, gilt heute als klar definiertes klinisches Syndrom: das gemeinsame Auftreten von Aortenklappenstenose und ATTR-Amyloidose [16, 17].

Abbildung 4

Klinische Red Flags, die den Verdacht auf eine ATTR-CM lenken. Schematische Darstellung; eigene Darstellung nach [1, 13]

Abkürzungen
ATTR-CM = Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
EKG = Elektrokardiogramm
EF = Ejektionsfraktion
NT-proBNP = N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid
HCM = hypertrophe Kardiomyopathie
HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener EF



FALLVIGNETTE: AMYLOID IM KLAPPENGeweBE

Ein 42-jähriger Patient entwickelte innerhalb von nur vier Jahren eine kombinierte Aorten- und Mitralklappenstenose, ein für dieses Alter höchst ungewöhnlicher Befund.

Nach dem Klappenersatz zeigte die Histologie der Aortenklappe ausge dehnte Amyloidablagerungen (AA-Amyloidose). Der Fall belegt, dass Amyloid nicht auf das Myokard beschränkt bleibt, sondern auch das Klappen gewebe infiltrieren kann.

Lehre für die Praxis: Bei ungewöhnlich früher oder rasch progredienter Klappenerkrankung – und bei jeder Aortenklappenstenose im höheren Alter – lohnt der bewusste Gedanke an eine zugrunde liegende Amyloidose.

DER WEG ZUR DIAGNOSE IN DER PRAXIS

Trotz verbesserter diagnostischer Möglichkeiten vergehen zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung in Europa und Nordamerika weiterhin mehrere Jahre. Wie groß die Lücke selbst dann noch ist, wenn die Herzinsuffizienz bereits diagnostiziert wurde, zeigt eine US-amerikanische Medicare-Analyse von 7770 Patienten: Von der Diagnose einer Herzinsuffizienz bis zur Diagnose der ATTR-CM vergingen im Median 494 Tage (rund 1,3 Jahre); bei Patienten mit vorbestehender Schleifendiuretikatherapie waren es vom Beginn dieser Therapie bis zur Diagnose sogar 840 Tage (rund 2,3 Jahre). 64 % wurden mit mehr als sechs Monaten Verzögerung diagnostiziert, ohne Verbesserung [18].

Bei bereits diagnostizierter ATTR-CM ist die ambulante Intensivierung der Diuretikatherapie ein einfacher Marker der Krankheitsprogression und mit einer nahezu verdoppelten Mortalität assoziiert [19]. Umgekehrt zeigt die VHA-Analyse, dass gerade Patienten mit bereits verordnetem Schleifendiuretikum besonders spät diagnostiziert werden [18]. Daher sollte insbesondere bei neu begonnener Diuretikatherapie ohne primäre Indikation zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie stets nach der zugrunde liegenden Ursache gesucht werden [19].

Für die Früherkennung eignet sich die Kombination aus Knochenszintigrafie und Screening auf eine monoklonale Gammopathie als sensitiver und spezifischer diagnostischer Ansatz. Damit lassen sich auch frühe Krankheitsstadien (z. B. Perugini-Grad 1) erfassen. Bei nicht eindeutig positiver Knochenszintigrafie sollte zur Diagnosesicherung eine Endomyokardbiopsie erfolgen. Bei geringem klinischen Verdacht und normwertigen NT-proBNP kann auch eine Wiederholung der Szintigrafie im Verlauf erwogen werden. Das kardiale MRT ermöglicht anhand der Kombination verschiedener Parameter wie einem diffusen Late Gadolinium Enhancement und einer Erhöhung des Extrazellulärvolumens (ECV) die Diagnose einer kardialen Amyloidose, ist in sehr frühen Stadien jedoch weniger sensitiv als die Szintigrafie und stark von der Expertise des Untersuchers abhängig. Eine Endomyokardbiopsie ist indiziert, wenn monoklonale Leichtketten nachweisbar sind und somit die Differenzialdiagnose einer AL-Amyloidose abgeklärt werden muss oder wenn die Szintigrafie trotz hoher klinischer Vortestwahrscheinlichkeit keinen pathologischen Befund zeigt.

Wird eine pathogene TTR-Mutation nachgewiesen, sollte eine genetische Beratung erfolgen und den Angehörigen eine prädiktive Testung angeboten werden. Voraussetzung hierfür ist der molekulargenetische Nachweis der Mutation beim Indexpatienten. Die Diagnose einer hereditären ATTR-Amyloidose ist auch im höheren Lebensalter möglich; ein fortgeschrittenes Alter schließt eine genetische Ursache daher nicht aus [20].

FALLVIGNETTE: HEREDITÄRE AMYLOIDOSE UND DAS ANGEHÖRIGEN-SCREENING

Ein Patient verstarb an einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz; postmortal ergab sich bei verdickten Ventrikelwänden der Verdacht auf eine ATTR-Amyloidose. Eine genetische Abklärung des Indexpatienten war zunächst nicht erfolgt. Bei den Angehörigen wurde auf deren Nachfrage zunächst eine klinische Untersuchung mit EKG und Echokardiografie empfohlen. Aufgrund des fortbestehenden Verdachts erfolgte schließlich eine genetische Testung, bei der bei den Angehörigen eine pathogene TTR-Variante nachgewiesen wurde.

Der Fall verdeutlicht zwei wichtige Aspekte: Die genetische Diagnostik sollte primär beim Indexpatienten erfolgen, ist jedoch auch postmortal grundsätzlich möglich, wenngleich die Umsetzung organisatorisch anspruchsvoll sein kann. Zudem sollte eine hereditäre ATTR-Amyloidose auch bei älteren Patienten in Betracht gezogen und nicht allein aufgrund des Lebensalters ausgeschlossen werden.

Grundsätzlich empfiehlt sich die Anbindung der Patienten an ein spezialisiertes Amyloidose-Zentrum zur Diagnosesicherung, Therapieeinleitung und Prüfung eines möglichen Einschlusses in Therapiestudien, idealerweise in enger Zusammenarbeit mit den zuweisenden Kollegen vor Ort. Für eine effiziente Entscheidungsfindung ist es hilfreich, bereits vor der Zuweisung möglichst viele relevante Befunde zusammenzutragen, damit am Zentrum zeitnah eine definitive Therapieplanung erfolgen kann [20].

Bei gleichzeitig vorliegender Aortenklappenstenose ist ein abgestimmtes Vorgehen erforderlich: Einerseits kann der Patient von einer Aortenklappenprothese profitieren, da die Reduktion der Nachlast das amyloidbelastete Myokard entlasten kann. Andererseits sollte die Möglichkeit einer spezifischen Amyloidose-Therapie geprüft werden. Ein rein symptomorientiertes Vorgehen mit Verzicht auf eine spezifische Diagnostik und Therapie ist daher rein aufgrund der Koinzidenz beider Erkrankungen nicht gerechtfertigt. In der klinischen Praxis wird häufig zunächst die indizierte TAVI durchgeführt und anschließend die kausale ATTR-CM Therapie begonnen. Für die Diagnosestellung der ATTR-CM kann das extrazelluläre Volumen (ECV) aus dem im Rahmen der TAVI durchgeführten CT ergänzend bestimmt werden; ein Schwellenwert von etwa 33 % wurde als Hinweis auf eine kardiale Amyloidose beschrieben [20].

PRAXISTIPP: WANN AN EIN AMYLOIDOSE-ZENTRUM SCHICKEN?

- Bereits bei begründetem Verdacht zuweisen; Diagnosesicherung und Therapieeinleitung erfolgen am Zentrum, die wohnortnahe Mitbetreuung ist essenziell.
- Vor der Zuweisung so viel Diagnostik wie möglich veranlassen – insbesondere zeitnahe Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie und Durchführung einer Skelettszintigrafie.
- Mutationsanalyse zunächst beim Indexpatienten (auch im fortgeschrittenen Lebensalter sinnvoll), bei Nachweis einer amyloidogenen Mutation Angehörigen-Screening anschließen.
- Bei Patienten mit Aortenklappenstenose (insbesondere „low-flow“/„low-gradient“) an eine begleitende Amyloidose denken; Patienten nach TAVI nachkontrollieren und bei ausbleibender klinischer Besserung gezielt nach Amyloidose suchen.



THERAPIEPRINZIPIEN

Nach jahrzehntelang fehlenden krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen stehen heute mehrere wirksame Ansätze zur Verfügung, die unterschiedliche Schritte der Pathogenese adressieren: von der TTR-Stabilisierung über die Hemmung der TTR-Synthese bis hin zu zukünftigen Strategien zur Amyloidelimination.

Stabilisierung des TTR-Tetramers

TTR-Stabilisatoren binden an das TTR-Tetramer und reduzieren dessen Dissoziation in Monomere, wodurch weniger fehlgefaltetes Protein für die Amyloidfibrillenbildung zur Verfügung steht. Der erste in Deutschland zugelassene Stabilisator, Tafamidis, wurde in der ATTR-ACT-Studie bei 441 Patienten mit ATTR-Kardiomyopathie über 30 Monate untersucht. Gegenüber Placebo reduzierte Tafamidis signifikant die Gesamtmortalität und die kardiovaskulären Hospitalisierungen, verbesserte die funktionelle Leistungsfähigkeit und zeigte eine gute Verträglichkeit [21]. Die Zulassung in Europa erfolgte 2020. In der anschließenden Open-Label-Extension blieben die Überlebenskurven getrennt: Patienten, die initial Placebo erhalten hatten und erst später auf Tafamidis wechselten, profitierten zwar von der Therapie, erreichten jedoch nicht mehr das Überlebensniveau der frühzeitig, also von Studienbeginn an, behandelten Gruppe [22].

Der zweite verfügbare TTR-Stabilisator, Acoramidis, zeichnet sich durch eine nahezu vollständige Stabilisierung der TTR-Tetramere aus [23]. In der ATTRibute-CM-Studie mit 632 Patienten über 30 Monate zeigte sich ein signifikanter Vorteil gegenüber Placebo hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Mortalität, kardiovaskulären Hospitalisierungen, NT-proBNP-Veränderung und Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Bemerkenswert war die frühe Trennung der Ereigniskurven: Bereits nach kurzer Zeit zeigten sich klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen – etwa bei Hospitalisierungen und ambulant behandelter Verschlechterung der Herzinsuffizienz (■ **Abb. 5**) [24, 25, 26]. Aufgrund der geringen renalen Clearance von Acoramidis ist auch bei Nierenfunktionsstörung in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) liegen allerdings nur begrenzte Daten vor [23].

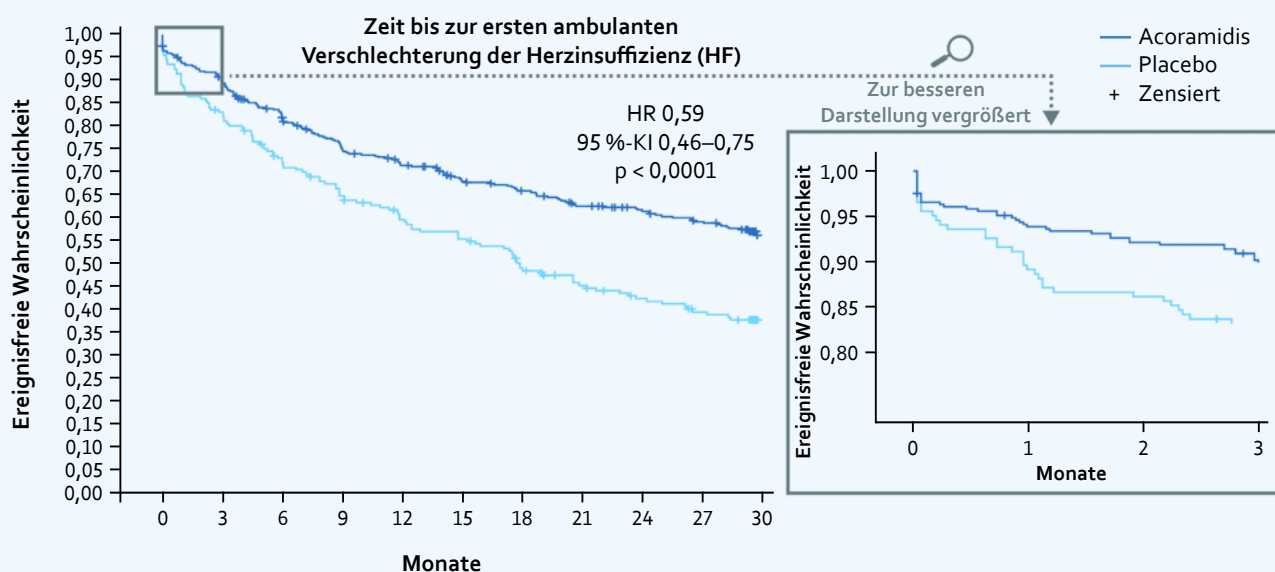
Abbildung 5

Zeit bis zur ersten ambulanten Verschlechterung der Herzinsuffizienz („outpatient worsening heart failure“)* unter Acoramidis versus Placebo in der ATTRibute-CM-Studie; frühe Kurventrennung (HR 0,59; modifiziert nach [26])

* Post-hoc-Analyse von ATTRibute-CM. Nominale statistische Signifikanz bezeichnet unadjustierte, punktweise p-Werte aus explorativen Post-hoc-Analysen; es wurde keine Korrektur für Multiplizität angewandt: Nominale p-Werte sind deskriptiv, da die statistische Signifikanz nicht zu jedem bewerteten Zeitpunkt konsistent erreicht wurde. In der Zeit zwischen Tag 30 und 134 wurde nicht zu jedem Zeitpunkt ein nominal signifikantes Ergebnis erreicht.

+ Zensiert: Fälle, in denen eine ambulant behandelte Verschlechterung der Herzinsuffizienz nicht vor Ende des Beobachtungszeitraumes aufgetreten ist.

Abkürzungen
HF = Herzinsuffizienz
HR = Hazard Ratio
KI = Konfidenzintervall



Hemmung der TTR-Produktion in der Leber

Gene-Silencer greifen einen Schritt früher in der Pathogenese ein, indem sie in der Leber die Synthese von Transthyretin hemmen und dadurch die Bildung amyloido gener TTR-Monomere reduzieren. Für die ATTR-CM ist Vutrisiran der aktuell einzige zugelassene Vertreter. Vutrisiran wird subkutan in einem dreimonatigen Intervall appliziert und senkt die Serum-TTR-Konzentration anhaltend um durchschnittlich etwa 83 % bzw. 88 % nach neun- bzw. 18-monatiger Behandlung [27].

In der Phase-III-Studie HELIOS-B wurden 655 Patienten über 36 Monate untersucht. Da eine leitliniengerechte Standardtherapie erlaubt war, erhielten zu Studienbeginn 40 % der Patienten Tafamidis; zudem erfolgte bei einem Teil der Patienten ein Therapiebeginn mit Tafamidis während der Studie (Drop-in). Mehr als 30 % der Patienten waren im Verlauf der Studie mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt. Vutrisiran zeigte einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes aus Gesamtmortalität und kardiovaskulären Ereignissen [27].

Ein weiterer Gene-Silencer, Eplontersen, wurde in der Phase-III-Studie CARDIO-TTRansform untersucht – mit 1432 eingeschlossenen Patienten die bislang größte Studie bei ATTR-CM. Nach der im Juli 2026 veröffentlichten Topline-Mitteilung verfehlte die Studie ihren primären Endpunkt: Der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen bis Woche 140 wurde gegenüber Placebo nicht signifikant reduziert. In dieser zeitgemäß behandelten Population stand die Mehrheit der Patienten bereits unter einem TTR-Stabilisator (57 % je Studienarm), sodass ein zusätzlicher Effekt schwerer nachweisbar war. In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte sich unter Eplontersen-Monotherapie ein nominal signifikanter Vorteil (HR 0,71); das Sicherheitsprofil war günstig [28].

Gen-Editing und Amyloid-Clearance

Zwei weitere Therapieprinzipien befinden sich derzeit in klinischer Entwicklung. Ein Ansatz nutzt CRISPR-Cas9-basiertes Gen-Editing, um die TTR-Expression dauerhaft zu unterdrücken. Dabei wird die Gen-Editierkomponente über einen Lipid-Nanopartikel-Transporter in Hepatozyten eingebracht, der den hepatischen Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Rezeptor als Eintrittspforte nutzt. Durch die gezielte Induktion einer Frame-Shift-Mutation im TTR-Gen wird die Produktion von Transthyretin unterbrochen. Erste Phase-I-Daten zeigten eine ausgeprägte und anhaltende Senkung der Serum-TTR-Konzentration; weiterführende Studien befinden sich in Planung bzw. Durchführung.

Einen komplementären Ansatz verfolgen monoklonale Antikörper, die bereits abgelagertes Amyloid adressieren. Sie binden an Epitope, die erst durch die Fehlfaltung und Aggregation von Transthyretin zugänglich werden, und sollen dadurch eine immunvermittelte, insbesondere makrophagenabhängige Amyloid-Clearance fördern. Erste klinische Daten zeigten eine Abnahme der szintigrafisch nachweisbaren Amyloidlast nach mehreren Monaten Behandlung. Ob diese strukturellen Veränderungen auch zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Herzfunktion und Prognose führen, ist Gegenstand laufender Untersuchungen [20, 29].

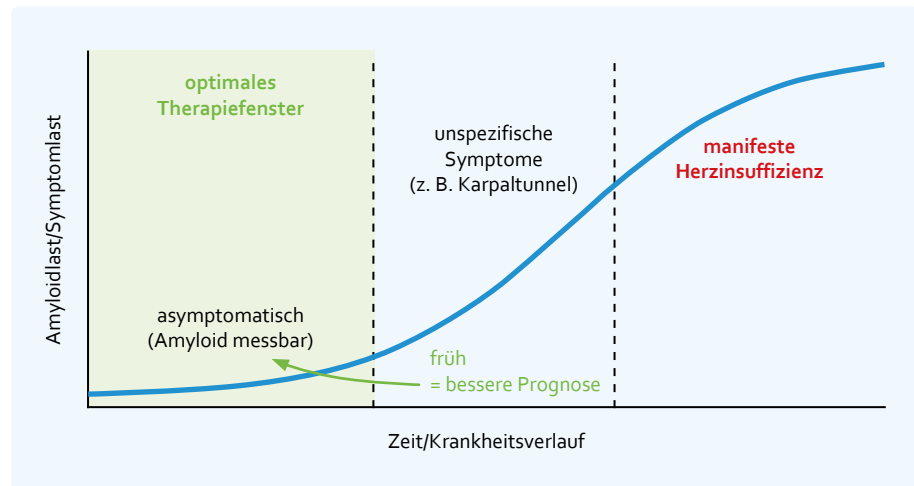
WARUM DIE ATTR-CM MÖGLICHST FRÜH BEHANDELN?

Die Amyloidbildung und -ablagerung ist ein kontinuierlicher Prozess. Über lange Zeit kann die Erkrankung klinisch stumm bleiben, bevor zunächst unspezifische Manifestationen wie ein Karpaltunnelsyndrom auftreten und später bei zunehmender kardialer Beteiligung eine manifeste Herzinsuffizienz entsteht. Der größte therapeutische Nutzen ist vermutlich in frühen Krankheitsstadien zu erwarten, in denen Amyloid bereits nachweisbar ist, aber noch keine ausgeprägte Organschädigung vorliegt. Besonders relevant ist daher die Identifikation von Patienten mit früher kardialer Beteiligung oder noch erhaltener Herzfunktion, beispielsweise im Rahmen einer Zufallsdiagnose (■ **Abb. 6**) [30].

Abbildung 6

Krankheitskontinuum der ATTR-CM und optimales Therapiefenster: Je früher Diagnose und Behandlung im Erkrankungsverlauf erfolgen, desto besser die Prognose; eigene Darstellung.

Abkürzung
ATTR-CM = Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie



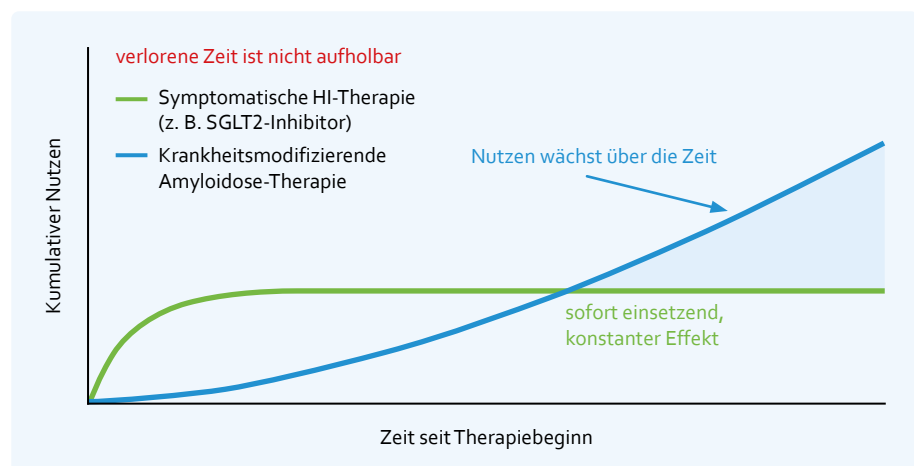
Studiendaten zeigen konsistent, dass Patienten mit ATTR-CM in frühen Krankheitsstadien, insbesondere in der NYHA-Klasse I/II (NYHA: New York Heart Association), am stärksten von einer krankheitsmodifizierenden Therapie profitieren [22, 31]. Dies unterstreicht die hohe klinische Relevanz einer möglichst frühen Diagnosestellung und eines frühzeitigen Therapiebeginnes, da versäumte Zeitfenster im weiteren Krankheitsverlauf offenbar nicht mehr vollständig kompensiert werden können: Patienten, die initial Placebo erhielten und erst nach Abschluss der doppelblinden Phase auf eine aktive Therapie wechselten, konnten den in dieser Zeit entstandenen prognostischen Nachteil nicht mehr vollständig aufholen [32]. Während Unterschiede in der Gesamtmortalität häufig erst nach längerer Nachbeobachtung sichtbar werden, treten andere prognostisch relevante Ereignisse wie kardiovaskuläre Hospitalisierungen oder ambulante Verschlechterungen der Herzinsuffizienz deutlich früher auf. Analysen aus der ATTRibute-CM-Studie weisen darauf hin, dass sich solche klinisch relevanten Ereignisse rasch progredient entwickeln, zugleich aber unter geeigneter Therapie schon nach kurzer Zeit günstig beeinflusst beziehungsweise stabilisiert werden können [26, 33].

Ein zentraler konzeptioneller Unterschied zur symptomatischen Herzinsuffizienztherapie – also zur Standardbehandlung der HFpEF und der begleitenden Komorbiditäten – besteht darin, dass die kausale Amyloidose-Therapie primär krankheitsmodifizierend wirkt: Sie reduziert die weitere Bildung amyloidogenen Transthyretins und kann dadurch das Fortschreiten der Organschädigung verlangsamen. Ihr Nutzen entfaltet sich daher umso ausgeprägter, je größer die noch bestehende funktionelle Organreserve ist. Dies unterstreicht die Bedeutung eines raschen Therapiebeginnes nach Diagnosestellung in jedem Krankheitsstadium der ATTR-CM, wobei Patienten in frühen Stadien den größten Nutzen erwarten können (■ Abb. 7) [34].

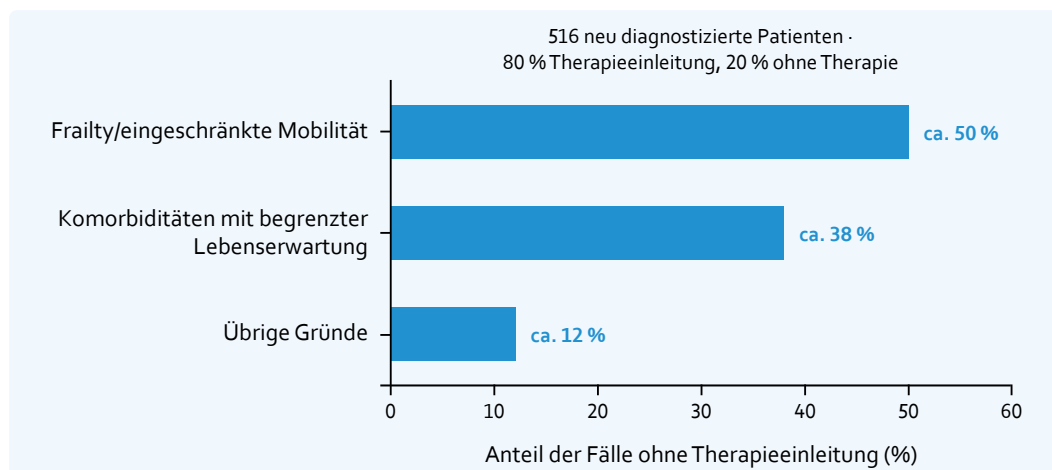
Abbildung 7

Unterschiedliche Nutzendynamik: Der Effekt der krankheitsmodifizierenden Amyloidose-Therapie wächst über die Zeit, während die symptomatische Herzinsuffizienztherapie sofort und konstant wirkt; eigene Darstellung.

Abkürzungen
HI = Herzinsuffizienz
SGLT2 = sodium glucose cotransporter 2



Zur Versorgungsrealität liegen inzwischen Daten aus spezialisierten Zentren vor. In einer Analyse von 15 deutschen Amyloidose-Zentren wurden im ersten Halbjahr 2024 insgesamt 516 Patienten mit neu diagnostizierter kardialer Amyloidose erfasst. Bei 80 % wurde eine Therapie mit der zu diesem Zeitpunkt einzigen zugelassenen krankheitsmodifizierenden Substanz Tafamidis eingeleitet, während sich die behandelnden Zentren bei 20 % gegen einen Therapiebeginn entschieden. Die häufigsten Gründe hierfür waren Frailty und eine deutlich eingeschränkte Mobilität (etwa die Hälfte der Fälle) sowie relevante Komorbiditäten mit limitierter Lebenserwartung (38 %). Das chronologische Alter allein stellte hingegen keinen wesentlichen Entscheidungsfaktor dar (■ **Abb. 8**) [34].



MONITORING UND PROGRESSION

Da prospektiv validierte Progressionskriterien bislang weitgehend fehlen, orientiert sich das Monitoring an Expertenkonsensuskriterien, die klinische, laborchemische und funktionelle Parameter kombinieren. Als klinische Zeichen einer Progression gelten insbesondere herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und die Notwendigkeit einer Intensivierung der oralen Diuretikatherapie. Laborchemisch werden ein Anstieg des NT-proBNP (z. B. auf >700 pg/ml beziehungsweise eine relative Zunahme um etwa 30 %) sowie eine Verschlechterung der Nierenfunktion anhand der eGFR berücksichtigt, wobei Letztere weniger spezifisch ist. Funktionelle Parameter umfassen eine Abnahme der 6-Minuten-Gehstrecke (etwa mindestens 35 m) sowie eine Verschlechterung der Lebensqualität oder der NYHA-Klasse. Werden mindestens zwei dieser Kriterien erfüllt, wird von einer Krankheitsprogression ausgegangen. Dabei bleibt jedoch häufig unklar, ob eine Zunahme der Amyloidablagerung oder eine Progression der Herzinsuffizienz im Vordergrund steht [35].

Diese Unterscheidung ist im klinischen Alltag schwierig, da die verfügbaren Verlaufsparemeter überwiegend die kardiale Funktion und nicht spezifisch die Amyloidlast abbilden. Eine mögliche Ergänzung bietet das kardiale MRT mit Bestimmung des ECV. Da Amyloidablagerungen wesentlich zur Expansion des Extrazellulärraumes beitragen, kann eine Zunahme des ECV Hinweise auf eine zunehmende Infiltration liefern; eine vollständige Spezifität für Amyloid besteht jedoch nicht. Voraussetzung für die Interpretation von Veränderungen ist eine Baseline-Untersuchung sowie möglichst eine standardisierte Verlaufskontrolle unter vergleichbaren Bedingungen. Der Transthyretin-Spiegel (laborchemisch als Präalbumin bestimmt) ist ein einfacher und kostengünstiger Parameter: Unter TTR-Silencern fällt er ab, während er unter TTR-Stabilisatoren typischerweise ansteigt. Er eignet sich zur Baseline-Charakterisierung und als Hinweis auf die pharmakologische Wirkung, nicht jedoch zur sicheren Beurteilung des individuellen klinischen Ansprechens. NT-proBNP sollte aufgrund biologischer und klinischer Schwankungen primär als Verlaufstrend interpretiert werden und nicht anhand eines Einzelwertes [36].

Abbildung 8

Reale Versorgung in Deutschland: Gründe gegen eine Therapieeinleitung bei neu diagnostizierter kardialer Amyloidose; modifiziert nach [34]

Der Nachweis einer Progression kennzeichnet eine Hochrisikosituation, in der sämtliche verfügbaren herzinsuffizienztherapeutischen Optionen überprüft werden sollten. Dazu gehören insbesondere eine Optimierung der Diuretikatherapie, gegebenenfalls eine stationäre Rekompensation, der Einsatz von „sodium glucose cotransporter 2“- (SGLT2-) Inhibitoren, Finerenon sowie bei entsprechender Indikation eine Eisensubstitution [20]. Für eine routinemäßige Kombination eines TTR-Silencers mit einem TTR-Stabilisator liegen derzeit keine belastbaren klinischen Daten vor; entsprechende Entscheidungen bleiben daher individuellen Situationen vorbehalten. Ein rationaler Kombinationseinsatz könnte insbesondere dann relevant werden, wenn zukünftig amyloidspezifische Clearance-Strategien verfügbar werden und die Hemmung der weiteren TTR-Ablagerung mit einer Entfernung bestehender Amyloiddepots kombiniert werden kann.



FALLVIGNETTE: AMYLOIDOSE-BOARD: THERAPIEBEGINN ODER WEITERE ABKLÄRUNG?

Ein 79-jähriger Patient (NYHA II) zeigt echokardiografisch typische Zeichen einer ATTR-Kardiomyopathie sowie eine Knochenszintigrafie mit Perugini-Grad 3. Die freien Leichtketten (κ/λ) sind im Serum leicht erhöht, der freie Leichtkettenquotient liegt jedoch im Referenzbereich, und die Immunfixation ist negativ.

Frage: Ist eine weitere hämatologische Abklärung erforderlich, oder kann direkt mit einer spezifischen ATTR-Therapie begonnen werden?

Konsens: Bei negativer Serum- und Urin-Immunfixation sowie einem unauffälligen freien Leichtkettenquotienten ist eine relevante monoklonale Gammopathie als Hinweis auf eine AL-Amyloidose mit hoher Sicherheit ausgeschlossen. Bei typischem Bild in der Knochenszintigrafie (Perugini-Grad 2/3) kann daher die Diagnose einer ATTR-CM ohne Biopsie gestellt und eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Zu berücksichtigen sind alters- und nierenfunktionsabhängige Referenzbereiche des freien Leichtkettenquotienten, insbesondere bei eingeschränkter GFR.

Die nierenfunktionsabhängigen Referenzbereiche des freien Leichtkettenquotienten sowie die wichtigsten Red Flags sind in Tabelle 1 (■ **Tab. 1**) zusammengefasst; die Tabelle ist bewusst als Merkkarte für den Praxisalltag angelegt.

Merkkarte ATTR-CM: Leichtkettendiagnostik und Red Flags		
A Freier Leichtkettenquotient (κ/λ) im Serum – Referenzbereiche in Abhängigkeit von der Nierenfunktion		
Nierenfunktion	Referenzbereich κ/λ	Hinweis zur Interpretation
Normale Nierenfunktion (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²)	0,26 bis 1,65	Standardreferenzbereich [37]
Chronische Nierenerkrankung (eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)	0,37 bis 3,10	„Renaler“ Referenzbereich [38]; vermeidet falsch positive Befunde durch verminderte renale Leichtketten-Clearance
Fortgeschrittene Niereninsuffizienz (eGFR ≤ 55 ml/min/1,73 m ²)	0,82 bis 3,60	Optimierter Vorschlag [39]; höhere Spezifität, bislang nicht allgemein etabliert
Merke: Ein grenzwertig oder leicht auffälliger κ/λ -Quotient bei eingeschränkter Nierenfunktion beweist keine AL-Amyloidose. Obligat bleiben die Immunfixation in Serum und Urin; bei Auffälligkeiten umgehende hämatologische Vorstellung. Umgekehrt schließt ein im (nierenadaptierten) Referenzbereich liegender Quotient bei negativer Immunfixation eine AL-Amyloidose mit hoher Sicherheit aus.		
B Die wichtigsten Red Flags, die an eine ATTR-CM denken lassen		
Echokardiografie	Herzwandverdickung > 2 mm ohne adäquate Druckbelastung; verdickte AV-Klappen, „sparkling“-Myokard, vergrößerter linker Vorhof, Perikarderguss; „apical sparing“ im Speckle-Tracking („cherry on the cake“)	
EKG	Niedervoltage bzw. kleiner QRS-Komplex trotz verdickter Herzwand (Mismatch gegen echte Hypertrophie); AV-Blockierungen, Schenkelblock, Vorhofflimmern, Schrittmacherbedarf im höheren Alter	
Labor	Disproportional erhöhtes NT-proBNP bei erhaltener EF ohne erklärende Niereninsuffizienz; persistierende Troponin-Erhöhung	
Anamnese und Klinik	Beidseitiges Karpaltunnelsyndrom – oft Jahre vor der Herzinsuffizienz –, Spinalkanalstenose, Bizepssehnenruptur; gezielt auf Operationsnarben an den Händen achten. Polyneuropathie, autonome Dysfunktion, orthostatische Hypotonie; auffällige Unverträglichkeit von Betablockern, ACE-Hemmern oder Sartanen	
Typische Konstellationen	Unklare HFpEF im höheren Lebensalter; vermeintliche „hypertrophe Kardiomyopathie“; Aortenklappenstenose, v. a. „low-flow“/„low-gradient“ und vor geplanter TAVI	
Vorgehen bei Verdacht: Freie Leichtketten und Immunfixation in Serum und Urin (AL-Ausschluss) → Skelettszintigrafie mit ^{99m} Tc-DPD/-HMDP/-PYP (nicht ^{99m} Tc-MDP) → bei Perugini-Grad 2/3 und negativem AL-Screening Diagnose einer ATTR-CM ohne Biopsie möglich → Vorstellung an einem Amyloidose-Zentrum		

Die Frage nach einem Therapieabbruch wurde ebenfalls in der genannten Zentrenanalyse untersucht. Bei 28 Patienten wurde Tafamidis nach Einschätzung des Amyloidose-Boards abgesetzt. Diese Patienten waren im Mittel 83 Jahre alt, überwiegend in einem fortgeschrittenen symptomatischen Stadium (meist NYHA III/IV), mit ausgeprägter kardialer Beteiligung und einem medianen NT-proBNP-Wert von etwa 7000 pg/ml. Gründe für das Absetzen waren, ähnlich wie bei der Entscheidung gegen einen Therapiebeginn, vor allem Frailty und eingeschränkte Mobilität, relevante Komorbiditäten mit limitierter Lebenserwartung, eine klinische Progression der Herzinsuffizienz sowie der Übergang in ein palliativen Versorgungskonzept (30 %). Das chronologische Alter allein wurde bei keinem Patienten als Begründung angegeben. Bei Patienten mit ausgeprägter Gebrechlichkeit und deutlich eingeschränkter Selbstständigkeit sollte die Therapieentscheidung daher individuell unter Berücksichtigung von Prognose, funktionellem Status und Therapiezielen getroffen werden. Insbesondere wenn die praktische Umsetzung einer Therapie aufgrund fortgeschrittener Immobilität nicht mehr möglich ist, kann eine Fokussierung auf symptomorientierte und lebensqualitätsbezogene Maßnahmen sinnvoll sein [34].

Tabelle 1

Merkkarte für den Praxisalltag: Referenzbereiche des freien Leichtkettenquotienten (κ/λ) in Abhängigkeit von der Nierenfunktion sowie die wichtigsten Red Flags der ATTR-CM. Eigene Darstellung nach [1, 13, 37, 38, 39]

Abkürzungen
 AL = Leichtketten-Amyloidose
 ATTR-CM = Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
 AV = atrioventrikulär
 DPD = 3,3-Diphosphono-1,2-Propandicarbonsäure
 eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 EF = Ejektionsfraktion
 EKG = Elektrokardiogramm
 HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener EF
 HMDP = Hydroxymethyldiphosphonat
 NT-proBNP = N-terminales pro-B-Typ-natriuretisches Peptid
 PYP = Pyrophosphat
 TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation
 Tc = Technetium

BEGLEITENDE HERZINSUFFIZIENZTHERAPIE

Patienten mit ATTR-CM zeigen häufig eine klinische Konstellation vereinbar mit HFpEF mit dilatierten Vorhöfen, verdickten Ventrikelwänden, ausgeprägter diastolischer Dysfunktion und erhöhten NT-proBNP-Werten. Die Behandlung orientiert sich daher an den Prinzipien der Herzinsuffizienztherapie bei erhaltener Ejektionsfraktion. SGLT2-Inhibitoren können aufgrund ihrer günstigen hämodynamischen und kardiorespiratorischen Effekte erwogen werden und werden in der Regel gut toleriert. Auch der für die Therapie der HFpEF zugelassene Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) Finerenon kann bei HFpEF, andere MRA bei HFmrEF und HFrEF eingesetzt werden, wobei die Datenlage speziell bei ATTR-CM begrenzt ist. Entscheidend ist eine vorsichtige, schrittweise Anpassung der Therapie, da Patienten mit Amyloid-Kardiomyopathie hämodynamisch vulnerabel sind. Spezifische Ernährungsempfehlungen über die allgemeinen Prinzipien einer ausgewogenen Ernährung hinaus sind nicht etabliert. Von früher propagierten Grüntee-Extraktpräparaten wird aufgrund potenzieller Interaktionen und fehlender gesicherter klinischer Wirksamkeit abgeraten. Bei häufiger autonomer Dysfunktion und reduzierter Nahrungsaufnahme sollte besonderes Augenmerk auf Ernährungsstatus, Körpergewicht und Erhalt der Muskelmasse gelegt werden. Regelmäßige, individuell angepasste körperliche Aktivität ist ausdrücklich zu empfehlen [40].

PRAXISTIPP: BEGLEITENDE HFPEF-THERAPIE – BEHUTSAM AUFBAUEN

- HFpEF-Bausteine nutzen: SGLT2-Inhibitoren, Finerenon, Diuretika nach Kongestionsstatus
- HF(m)rEF-Therapie ausbauen, wenn die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) auf <50 % abfällt, soweit sie vom Patienten toleriert wird.
- Aufgrund des kleinen Ventrikel-Cavums und des konsekutiv kleinen Schlagvolumens besteht bei ATTR-CM meist eine Bedarfstachykardie um 80/min, sodass Betablocker schlecht toleriert werden und in der Dosis reduziert oder abgesetzt werden müssen.
- Langsam titrieren: Die Hämodynamik bei ATTR-CM ist vulnerabel.
- Keine spezielle Diät; Grüntee-Kapseln meiden. Auf Ernährung, Gewicht und Muskelmasse achten.
- Bewegung fördern: Ziel ist der Erhalt von Funktion und Lebensqualität.

THERAPIEZIELE UND AUSBLICK

Die übergeordneten Therapieziele bei ATTR-CM sind die Verbesserung der Prognose, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität. Bemerkenswert ist dabei, wie schnell sich das Feld gewandelt hat: Noch vor wenigen Jahren stand für diese Erkrankung keine krankheitsmodifizierende Therapie zur Verfügung. Heute lassen sich die zentralen Therapieziele bei ATTR-CM – die Reduktion von Mortalität und Morbidität sowie der Erhalt von körperlicher Belastbarkeit und Lebensqualität – bereits früh im Krankheitsverlauf beeinflussen. Aktuell werden TTR-Stabilisatoren und Gene-Silencer eingesetzt. Entscheidend ist daher die konsequente Umsetzung des gesamten Diagnosen- und Behandlungspfades: frühzeitige klinische Verdachtsdiagnose, Bestätigung durch Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie und positiver Skelettszintigrafie oder Myokardbiopsie, rascher Beginn einer krankheitsmodifizierenden Therapie sowie strukturierte Verlaufskontrollen. Mit weiteren TTR-Silencern, CRISPR-basierten Gen-Editing-Ansätzen und die den Amyloidabbau induzierenden Antikörpern befinden sich zusätzliche Therapieprinzipien in Entwicklung. Die ATTR-CM bleibt damit ein dynamisches Krankheitsfeld mit rasch zunehmenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten [41].

FAZIT

- Die ATTR-CM ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei unklarer Herzinsuffizienz, unbehandelt liegt die Lebenserwartung zwischen drei und fünf Jahren.
- Pathophysiologisch führt die Destabilisierung des TTR-Tetramers zur Bildung extrazellulärer Amyloidfibrillen und Ablagerung im Myokard; die Hemmung dieses Prozesses ist der zentrale therapeutische Ansatzpunkt.
- Einfache klinische Hinweise wie EKG-Niedervoltage trotz verdickter linksventrikulärer Ventrikelwände, ein disproportional erhöhtes NT-proBNP bei erhaltener Ejektionsfraktion, Karpaltunnelsyndrom in der Vergangenheit oder „apical sparing“ sollten die Diagnostik auslösen.
- Ist eine monoklonale Gammopathie und damit eine AL-Amyloidose ausgeschlossen, kann die ATTR-CM mithilfe der Knochenszintigrafie (Perugini-Grad 2/3) häufig nicht invasiv diagnostiziert werden. Eine AL-Amyloidose erfordert aufgrund der raschen Progression eine zeitnahe hämatologische Abklärung.
- Krankheitsmodifizierende Therapien wie TTR-Stabilisatoren (Tafamidis, Acoramidis) und TTR-Silencer (Vutrisiran) können klinische Ereignisse reduzieren und den Krankheitsverlauf verlangsamen.
- Verlorene Zeit lässt sich nicht vollständig aufholen: Ein früher Therapiebeginn ist entscheidend, da der Nutzen insbesondere in frühen Krankheitsstadien am größten ist.
- Das Monitoring erfolgt anhand klinischer, laborchemischer und funktioneller Parameter; das MRT-basierte ECV kann als ergänzender Marker zur Beurteilung der kardialen Infiltration dienen.
- Die Behandlung umfasst neben der spezifischen ATTR-Therapie eine individuell angepasste Herzinsuffizienztherapie, Ernährungs- und Bewegungsempfehlungen sowie die Betreuung in einem spezialisierten interdisziplinären Netzwerk.

LITERATUR

1. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872–2891
2. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years. *Circulation* 2022;146:1657–1670
3. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts* 2014;5:45–54
4. Tomasoni D, Bonfigli GB, Aimo A et al. Treating amyloid transthyretin cardiomyopathy: lessons learned from clinical trials. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1154594
5. Fitzpatrick AWP, Debelouchina GT, Bayro MJ et al. Atomic structure and hierarchical assembly of a cross- β amyloid fibril. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:5468–5473
6. Gertz M, Adams D, Ando Y et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pract* 2020;21:198
7. Picken MM. Current understanding of systemic amyloidosis and underlying disease mechanisms. *Am J Cardiol* 2022;185 Suppl 1:S2–S10
8. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG et al. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2021;6:1267–1274
9. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019;140:16–26
10. Aimo A, Merlo M, Porcari A et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2342–2351
11. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2851–2862
12. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133:2404–2412
13. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S et al. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev* 2022;27:785–793
14. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M et al. Atrial fibrillation in transthyretin cardiac amyloidosis: predictors, prevalence, and efficacy of rhythm control strategies. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6:1118–1127
15. Hartnett J, Jaber W, Maurer M et al. Electrophysiological manifestations of cardiac amyloidosis: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* 2021;3:506–515
16. Nitsche C, Scully PR, Patel KP et al. Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:128–139
17. Ternacle J, Krapf L, Mohty D et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2638–2651
18. Spencer-Bonilla G, Fan J, Cheng P et al. Delayed diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy in the Veterans Health Administration. *J Am Coll Cardiol* 2026;87:533–45
19. Ioannou A, Cappelli F, Emdin M et al. Stratifying disease progression in patients with cardiac ATTR amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:1276–1291
20. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42:1554–1568
21. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln; Stand: März 2026
22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–1016
23. Fachinformation BEYONTTRA® 356 mg Filmtabletten; Stand: November 2025

24. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;390:132–142
25. Judge DP, Alexander KM, Cappelli F et al. Efficacy of acoramidis on all-cause mortality and cardiovascular hospitalization in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1003–1014
26. Fontana M, Cappelli F, Garcia-Pavia P et al. Outpatient worsening heart failure in transthyretin amyloid cardiomyopathy: findings from ATTRIBUTE-CM. *Eur J Heart Fail*. Published Online First: 29.05.2026
27. Fachinformation Amvuttra® 25 mg Injektionslösung; Stand: Juli 2025
28. AstraZeneca. Update on CARDIO-TTTransform Phase III trial for Wainua (eplontersen) in adults with transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy [Pressemitteilung]. 9. Juli 2026. Verfügbar unter: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2026/update-cardio-tttransform-phase-iii-trial.html> (Zugriff am 23.07.2026)
29. Gillmore JD, Gane E, Taubel J et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:493–502
30. Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799–2806
31. Elliott P, Gundapaneni B, Sultan MB et al. Improved long-term survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. *Eur J Heart Fail* 2023;25:2060–2064
32. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail* 2021;23:277–285
33. Masri A, Judge DP, Ruberg FL et al. Effect of acoramidis on recurrent and cumulative cardiovascular outcomes in ATTR-CM: exploratory analysis from ATTRIBUTE-CM. *J Am Coll Cardiol* 2026;87:490–501
34. Claggett BL, Fontana M, Vaduganathan M et al. Timing of mortality benefit in outcomes trials in transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2026;87:522–529
35. Lavall D, Knoll K, Spethmann S et al. Current treatment decisions in cardiac transthyretin amyloidosis: a multicentre analysis. *Clin Res Cardiol* 2026;115:862–874
36. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021;23:895–905
37. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48:1437–1444
38. Hutchison CA, Plant T, Drayson M et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. *BMC Nephrol* 2008;9:11
39. Molina-Andújar A, Robles P, Cibeira MT et al. The renal range of the κ/λ sFLC ratio: best strategy to evaluate multiple myeloma in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2020;21:111
40. Patel RK, Ioannou A, Sheikh A et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: natural history and treatment response assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2025;46:5049–5058
41. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023;44:3503–626

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf:
Bayer Vital GmbH mit 21.400 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 24.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. Fabian Knebel erhielt Vortragshonorare von Amicus, Pfizer, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Chiesi, Takeda, BMS, Canon, TomTec, Bracco, Novartis sowie Honorare für Beratungstätigkeiten von Alnylam, BMS, Pfizer, Bayer, AstraZeneca.

PD Dr. Daniel Lavall erhielt Forschungsunterstützung von Pfizer sowie Honorare von Bayer, Alnylam, AstraZeneca, BMS, SOBI, Boehringer, AstraZeneca, Amgen, Cardiac Dimensions.

Prof. Dr. Caroline Morbach erhielt Forschungsunterstützung u.a. von der DFG und dem IZKF Würzburg sowie Honorare von Alexion, Alnylam, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Cytokinetics, Edwards, Eli Lilly, Intellia, Janssen, Novo Nordisk, und Pfizer; Principal Investigator in Studien von Alnylam, AstraZeneca, Bayer, Intellia, und Novo Nordisk.

Referenten

Prof. Dr. Fabian Knebel
Sana Klinikum Lichtenberg
Innere Medizin II: Kardiologie
Fanningerstraße 32
10365 Berlin

PD Dr. Daniel Lavall
Klinik und Poliklinik für Kardiologie
Uniklinik Leipzig
Liebigstraße 20
04103 Leipzig

Prof. Dr. Caroline Morbach, FEACVI, FHFA
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Würzburg
Am Schwarzenberg 15
97078 Würzburg

Veranstalter

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

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: ©Gdmadu – freepik.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden 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 § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Lernfragen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Pathophysiologie der ATTR-Amyloidose trifft zu?

- ☐ Das Transthyretin wird überwiegend im Myokard synthetisiert.
- ☐ Es handelt sich um eine intrazelluläre Proteinablagerung.
- ☐ Der Zerfall des TTR-Tetramers in Monomere ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Fibrillenbildung.
- ☐ Die Wandverdickung entspricht immer einer echten Myozytenhypertrophie.
- ☐ Amyloidfibrillen sind wasserlöslich und werden rasch renal eliminiert.

? Welche Konstellation ist am ehesten verdächtig für eine kardiale Amyloidose?

- ☐ Hohe QRS-Voltage bei dünner Ventrikelwand
- ☐ Verdickte Ventrikelwand bei gleichzeitiger Niedervoltage im EKG
- ☐ Niedriges NT-proBNP bei stark reduzierter Ejektionsfraktion
- ☐ Isolierte Rechtsherzbelastung ohne Wandverdickung
- ☐ Normales Echokardiogramm bei ausgeprägter Angina pectoris

? Wie wird die Diagnose einer ATTR-CM in fortgeschrittenen Stadien gesichert?

- ☐ Allein durch die Bestimmung des NT-proBNP
- ☐ Durch eine Koronarangiografie
- ☐ Durch den alleinigen Nachweis einer verdickten Wand im Echo
- ☐ Durch die Skelettszintigrafie nach vorherigem Ausschluss einer Leichtketten-Amyloidose
- ☐ Durch einen oralen Glukosetoleranztest

? Welche Komorbidität gilt als häufigster und praktisch wichtigster Red Flag der ATTR-CM?

- ☐ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- ☐ Karpaltunnelsyndrom
- ☐ Diabetische Retinopathie
- ☐ Chronische Sinusitis
- ☐ Gonarthrose

? Welche Aussage zur AL-Amyloidose trifft zu?

- ☐ Sie ist im kardiologischen Alltag die mit Abstand häufigste Form.
- ☐ Sie wird primär mit TTR-Stabilisatoren behandelt.
- ☐ Sie stellt einen internistisch-hämatologisch-onkologischen Notfall dar und erfordert die umgehende hämatologische Vorstellung.
- ☐ Sie ist stets hereditär bedingt.
- ☐ Sie lässt sich durch eine Skelettszintigrafie sicher von der ATTR-Form abgrenzen.

? Welches Therapieprinzip greift an der Transthyretin-Produktion in der Leber an?

- ☐ TTR-Stabilisator Tafamidis
- ☐ TTR-Stabilisator Acoramidis
- ☐ Der Gene-Silencer Vutrisiran
- ☐ Der SGLT2-Inhibitor Dapagliflozin
- ☐ Der nicht steroidale MR-Antagonist Finerenon

? Welche Aussage zu Acoramidis trifft zu?

- ☐ Acoramidis hemmt die hepatische TTR-Synthese und senkt den Serum-TTR-Spiegel.
- ☐ Acoramidis stabilisiert das TTR-Tetramer nahezu vollständig und verhindert so dessen Zerfall in amyloidogene Monomere.
- ☐ Der klinische Vorteil zeigt sich frühestens erst nach >12 Monaten.
- ☐ Acoramidis darf bei eingeschränkter Nierenfunktion grundsätzlich nicht eingesetzt werden.
- ☐ Acoramidis wird als subkutane Injektion alle drei Monate verabreicht.

Lernfragen (Fortsetzung)

? Welcher Parameter eignet sich am ehesten als amyloidspezifischer Verlaufsmarker?

- ☐ Die Herzfrequenz im Ruhe-EKG
- ☐ Der systolische Blutdruck
- ☐ Das Extrazellulärvolumen (ECV) im kardialen MRT
- ☐ Der Nüchternblutzucker
- ☐ Die QT-Zeit

? Warum sind eine frühe Diagnose und ein rascher Therapiebeginn bei ATTR-CM prognostisch entscheidend?

- ☐ Weil krankheitsmodifizierende Therapien bereits abgelagertes Amyloid vollständig auflösen können.
- ☐ Weil eine Therapie im fortgeschrittenen Stadium grundsätzlich nicht mehr zugelassen ist.
- ☐ Weil die Therapie die Progression bremst, aber vorangegangene irreversible Schäden nicht rückgängig machen kann.
- ☐ Weil der Therapieeffekt nur in frühen Krankheitsstadien nachweisbar ist und später vollständig verloren geht.
- ☐ Weil der Nutzen der Therapie mit zunehmender Behandlungsdauer abnimmt.

? Welche Aussage zur begleitenden Herzinsuffizienztherapie bei ATTR-CM trifft zu?

- ☐ Sie ist grundsätzlich unwirksam.
- ☐ SGLT2-Inhibitoren sind prinzipiell zu meiden.
- ☐ Eine rasche, hochdosierte Aufsättigung aller Substanzen ist entscheidend.
- ☐ Da die Patienten meist die Konstellation einer HFpEF aufweisen, kommen SGLT2-Inhibitor und Diuretika behutsam titriert zum Einsatz.
- ☐ Körperliche Aktivität ist strikt zu meiden.