

Kardiologie der Amyloidosen

PD Dr. med. Caroline Morbach

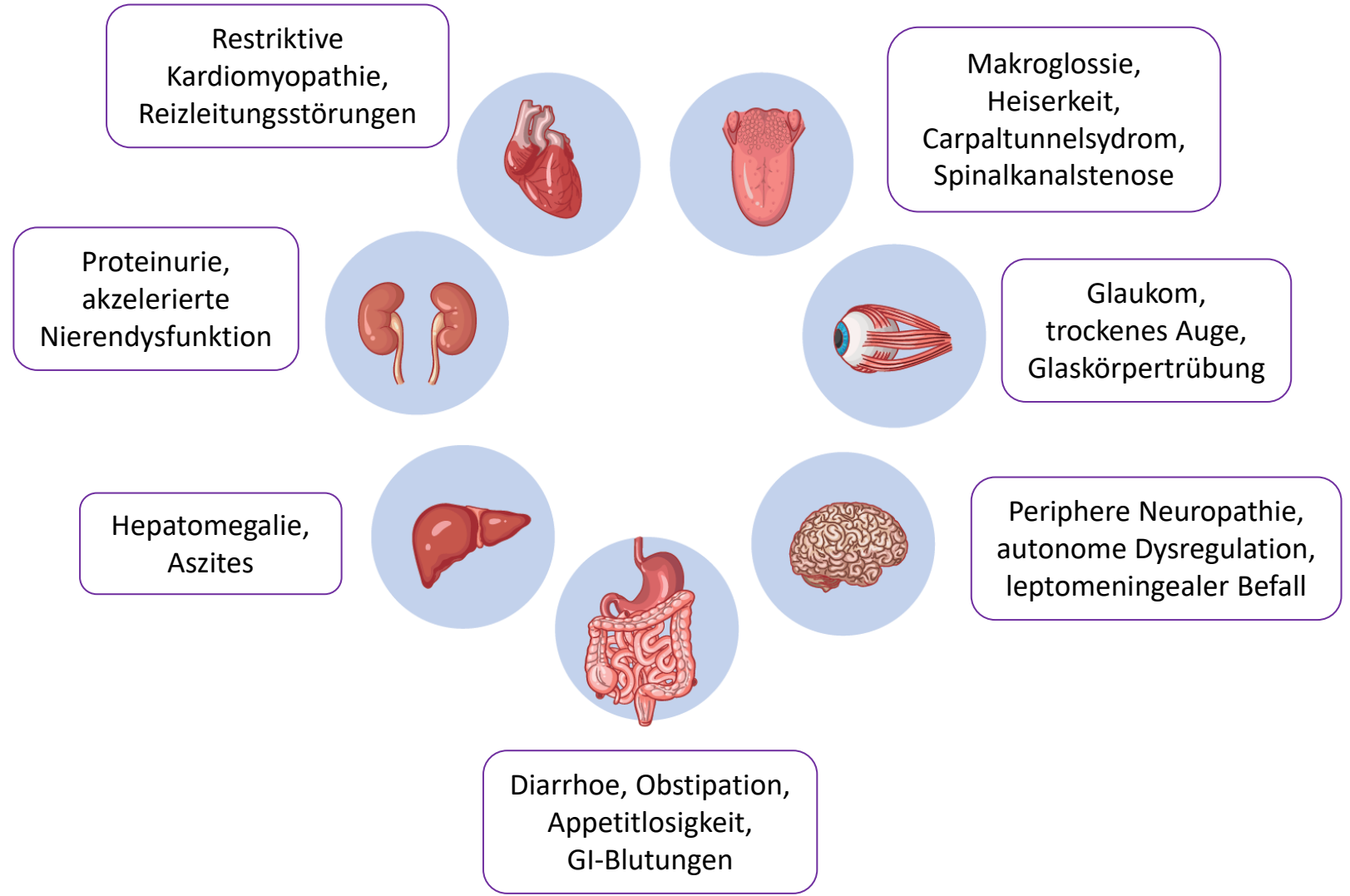
Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz &
Medizinische Klinik I der Universität Würzburg
Academic Core Lab Ultrasound-based Cardiovascular Imaging
Interdisziplinäres Amyloidosezentrum Nordbayern

Amyloidose

- Interzelluläre Ablagerung von fehlgefalteten Eiweißen in Form unlöslicher Fibrillen
- >30 Proteine als Auslöser bekannt

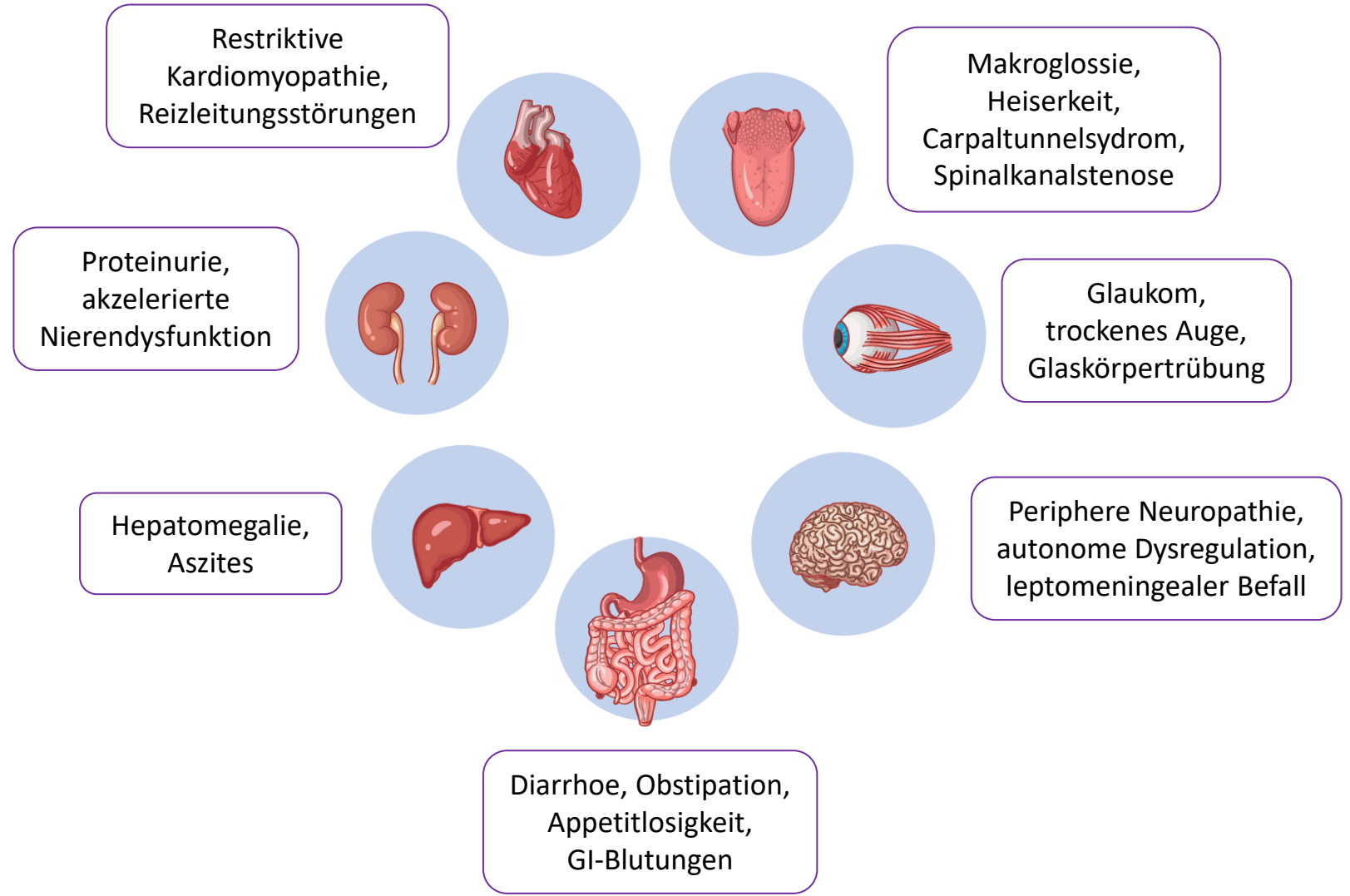
Amyloidose

- Interzelluläre Ablagerung von fehlgefalteten Eiweißen in Form unlöslicher Fibrillen
- >30 Proteine als Auslöser bekannt
- Multiorganerkrankung



Amyloidose

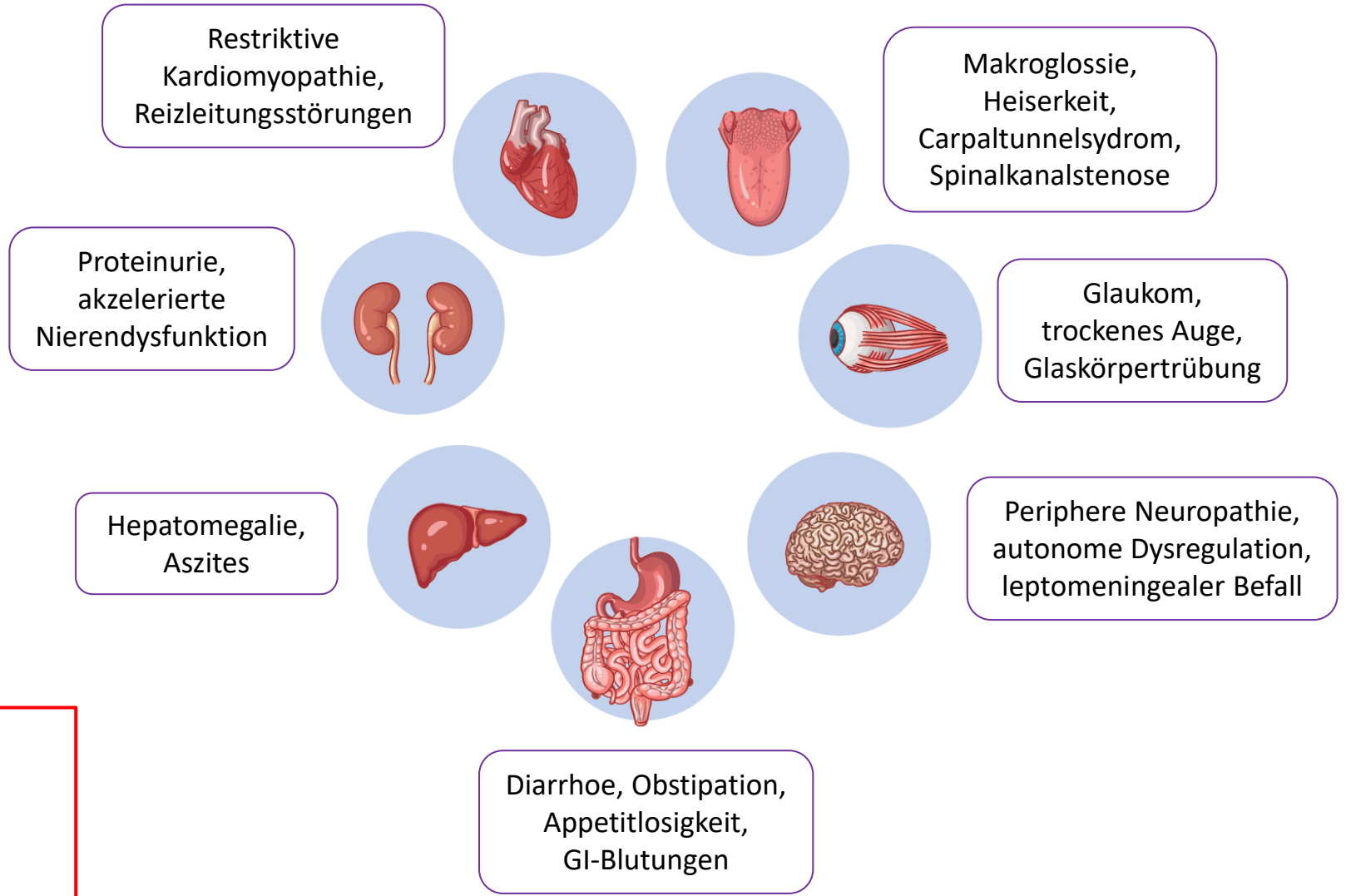
- Interzelluläre Ablagerung von fehlgefalteten Eiweißen in Form unlöslicher Fibrillen
- >30 Proteine als Auslöser bekannt
- Multiorganerkrankung
 - AA
 - ATTR
 - AL
 - ApoA1/A2



Amyloidose

- Interzelluläre Ablagerung von fehlgefalteten Eiweißen in Form unlöslicher Fibrillen
- >30 Proteine als Auslöser bekannt
- Multiorganerkrankung
 - AA
 - ATTR
 - AL
 - ApoA1/A2

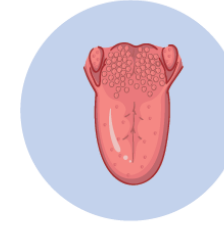
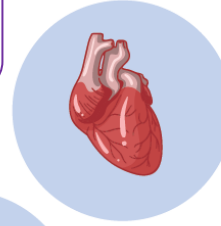
- Chronische Inflammation?
- Serum-Amyloid A >10µg/ml >10 Jahre



Amyloidose

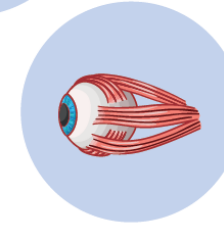
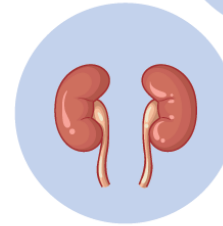
- Interzelluläre Ablagerung von fehlgefalteten Eiweißen in Form unlöslicher Fibrillen
- >30 Proteine als Auslöser bekannt
- Multiorganerkrankung
 - AA
 - ATTR
 - AL
 - ApoA1/A2

Restriktive
Kardiomyopathie,
Reizleitungsstörungen



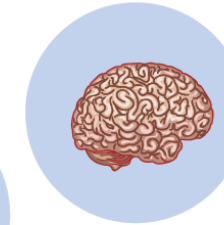
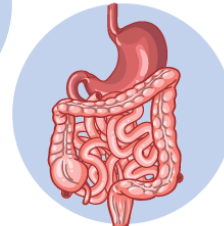
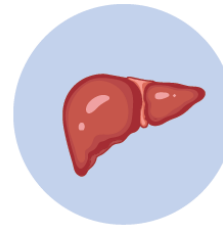
Makroglossie,
Heiserkeit,
Carpaltunnelsyndrom,
Spinalkanalstenose

Proteinurie,
akzelerierte
Nierendysfunktion



Glaukom,
trockenes Auge,
Glaskörpertrübung

Hepatomegalie,
Aszites



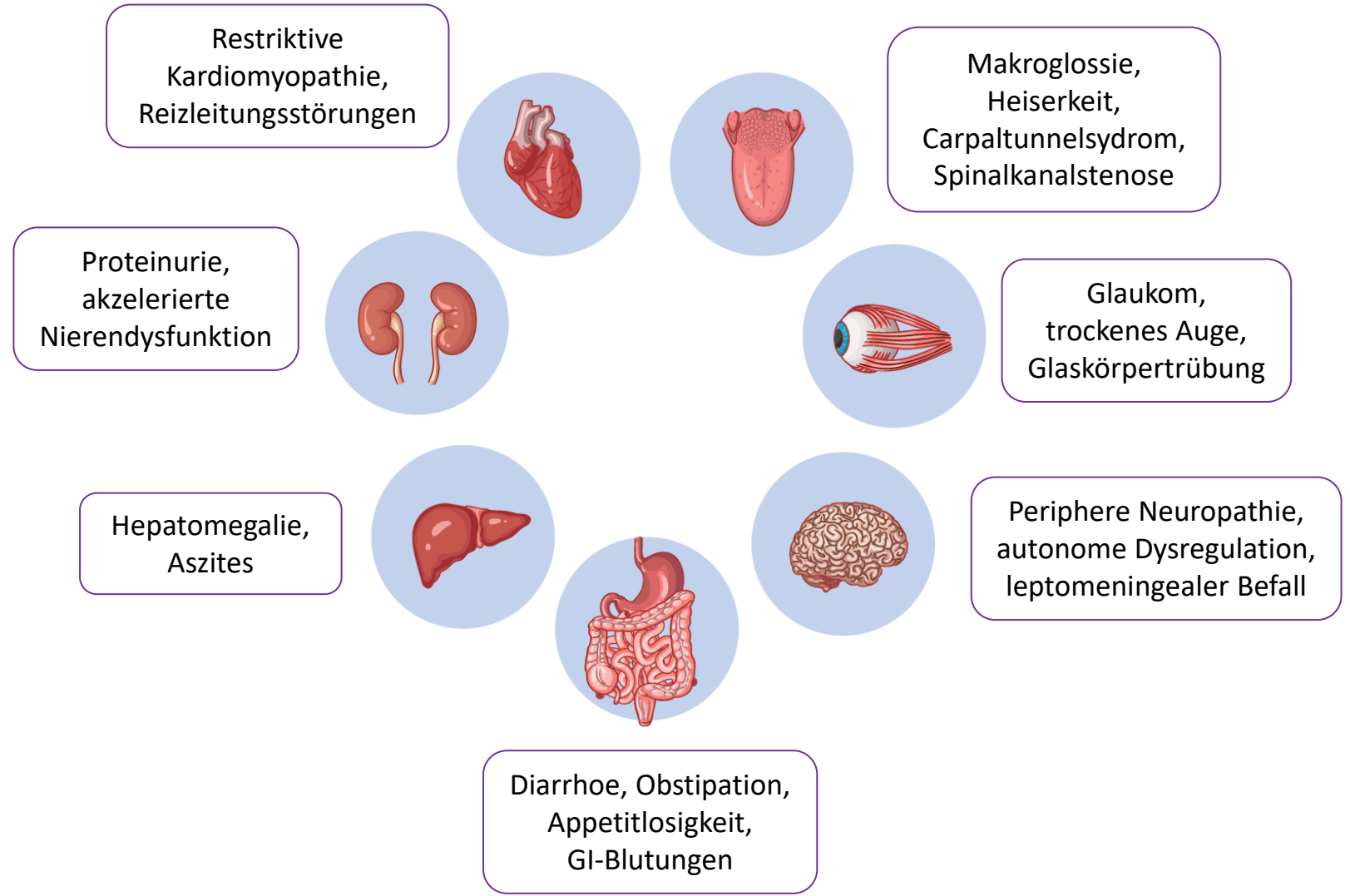
Periphere Neuropathie,
autonome Dysregulation,
leptomeningealer Befall

Diarrhoe, Obstipation,
Appetitlosigkeit,
GI-Blutungen

- Sehr selten
- Therapieresistente Hypertonie

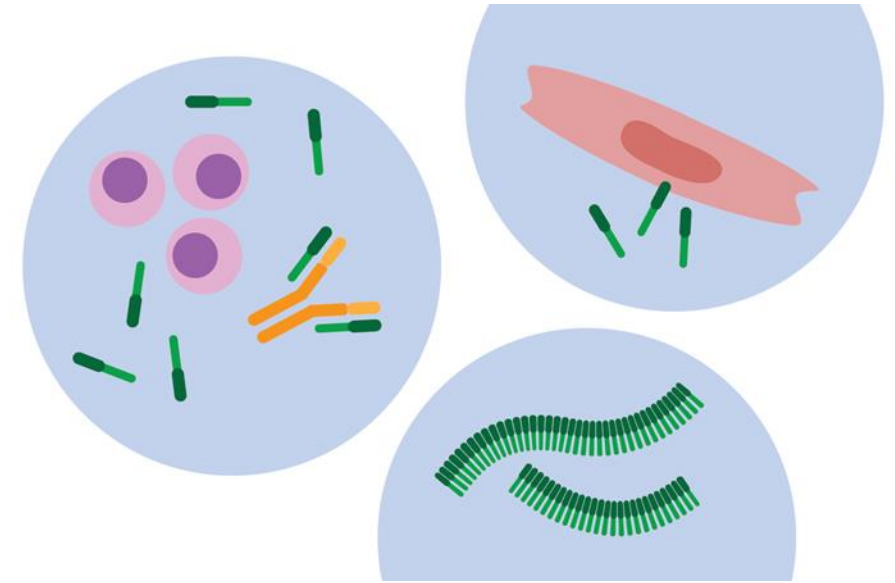
Amyloidose

- Interzelluläre Ablagerung von fehlgefalteten Eiweißen in Form unlöslicher Fibrillen
- >30 Proteine als Auslöser bekannt
- Multiorganerkrankung
 - AA
 - ATTR
 - **AL**
 - ApoA1/A2



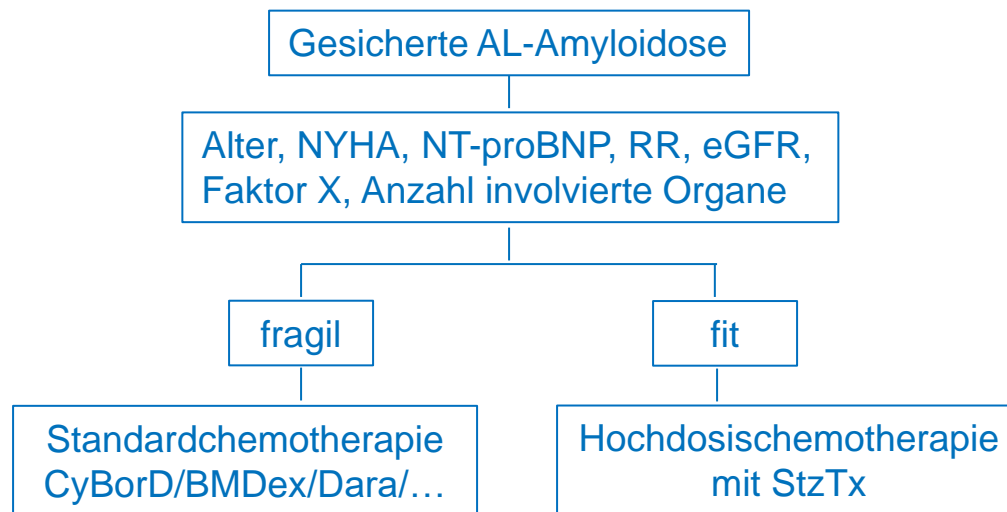
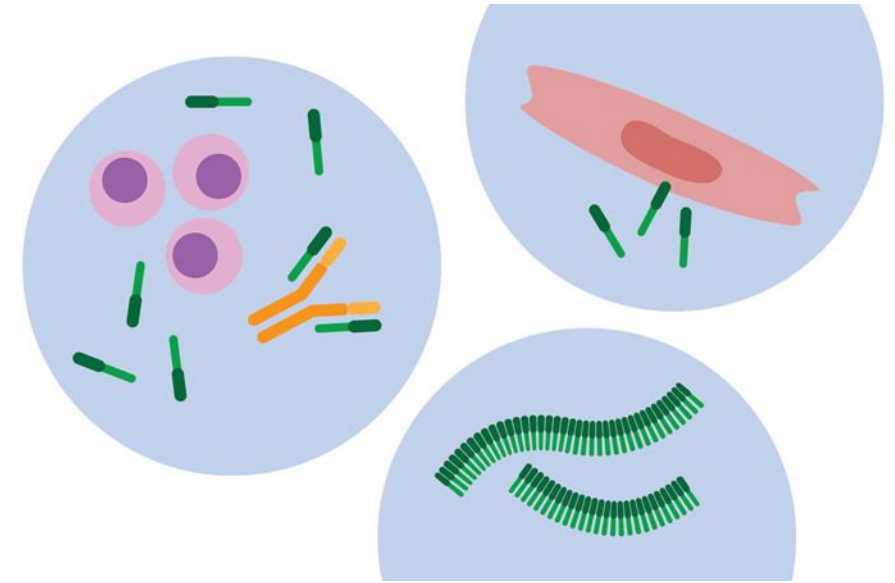
AL- Amyloidose

- Plasmazelldyskrasie (Monoklonale Gammopathie, Multiples Myelom, Lymphom)
- Freie Leichtketten
 - Direkte Kardiotoxizität
 - Amyloidfibrillen



AL- Amyloidose

- Plasmazelldyskrasie (Monoklonale Gammopathie, Multiples Myelom, Lymphom)
- Freie Leichtketten
 - Direkte Kardiotoxizität
 - Amyloidfibrillen
- Therapie: hämatologisch

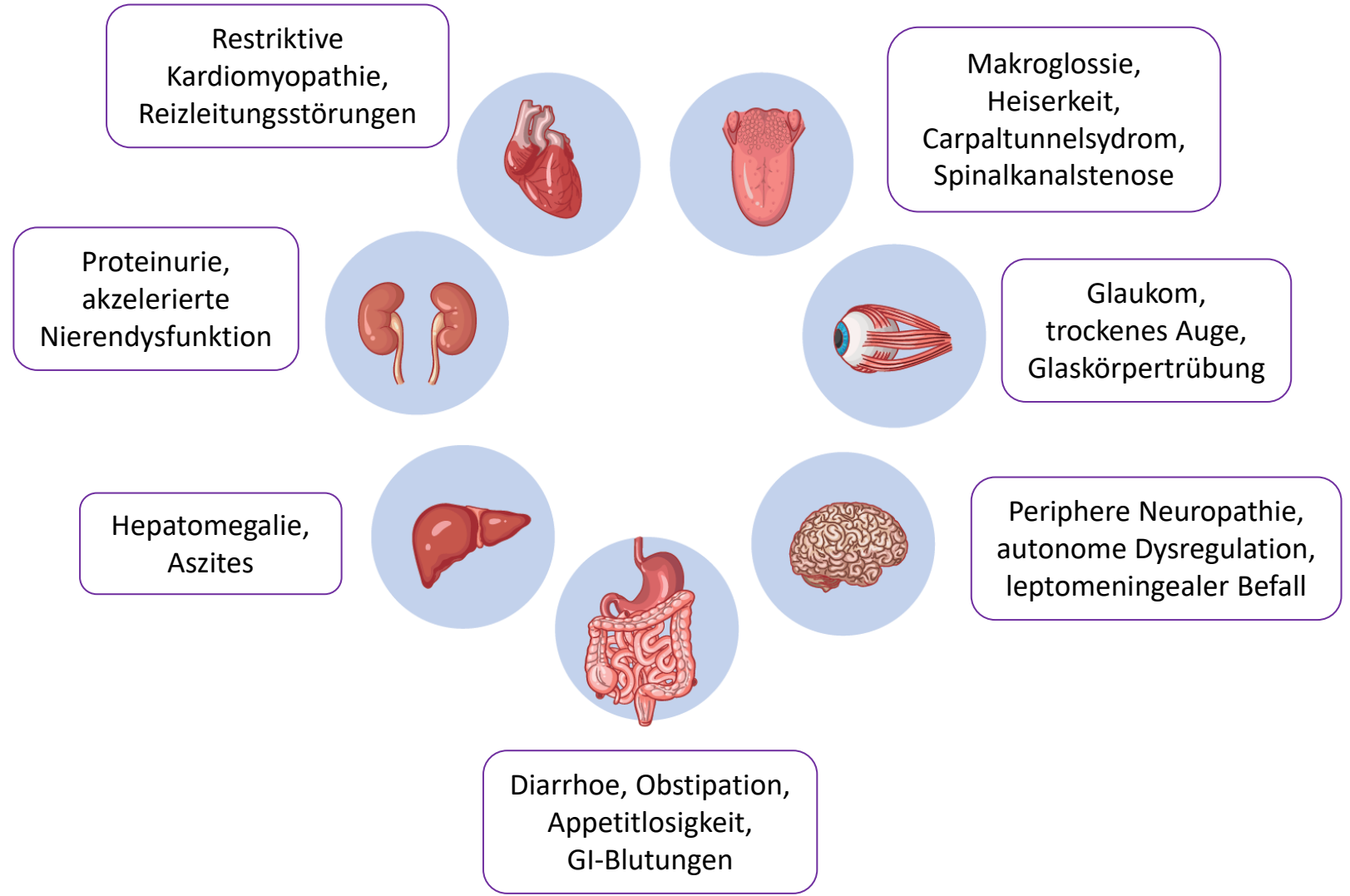


Adaptiert nach Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 159-66

→ Zeitnahe Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie ist essentiell für die Prognose der Patienten

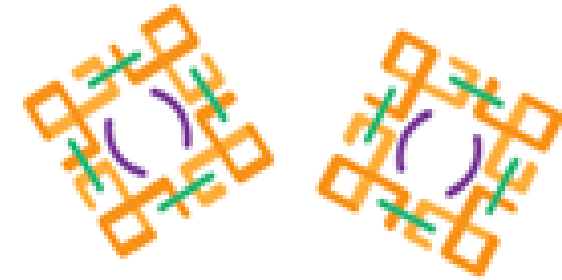
Amyloidose

- Interzelluläre Ablagerung von fehlgefalteten Eiweißen in Form unlöslicher Fibrillen
- >30 Proteine als Auslöser bekannt
- Multiorganerkrankung
 - AA
 - ATTR
 - AL
 - ApoA1/A2



ATTR Amyloidose

- Transthyretin = Transportprotein für Thyroxin und Retinol
- Hereditär (ATTRv)
- Wildtyp (ATTRwt)

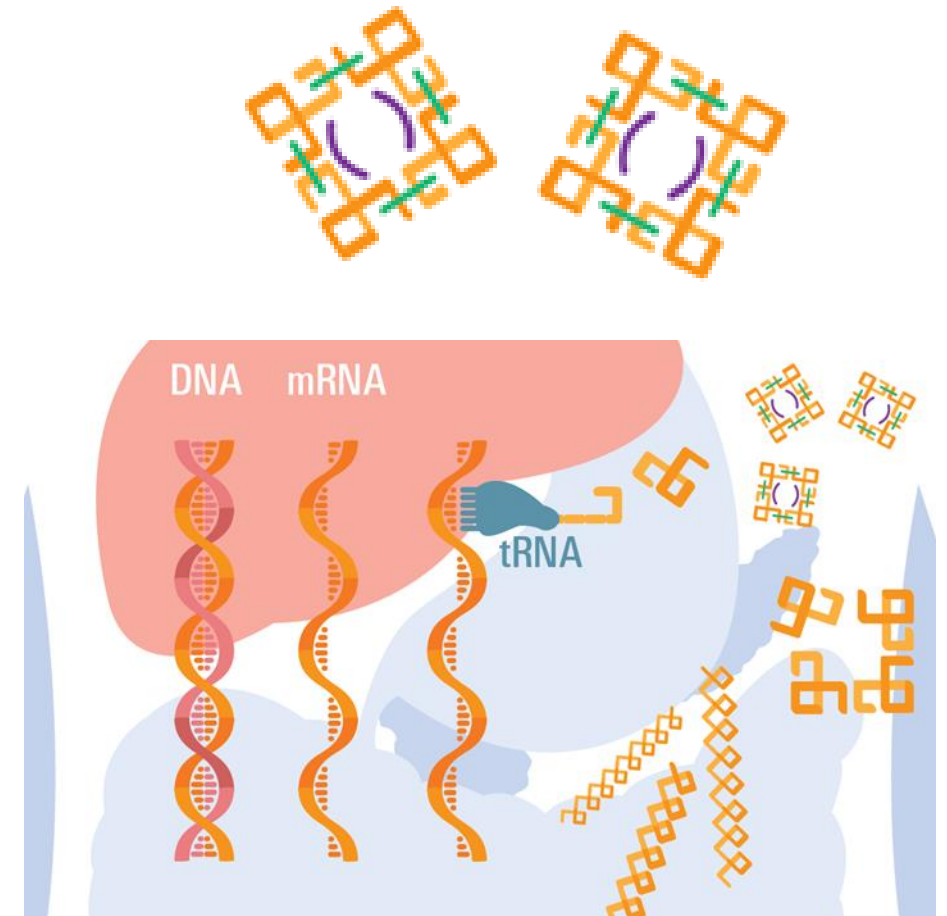


Adapted from <https://doi.org/10.1002/ejhf.1695>

Transthyretin

Transthyretin (TTR)

- Homo-tetramerisches Protein (4 identische Monomere)
- Produktionsorte
 - Leber (>95%)
 - Plexus Choroideus
 - Retina
 - Langerhans Inseln des Pankreas
- Zerfall in Monomere
 - Stochiometrische Dissoziation
 - Instabile Konformation des TTRv
 - Oxidativer Stress
 - ...
- Formation amyloidogener Fibrillen



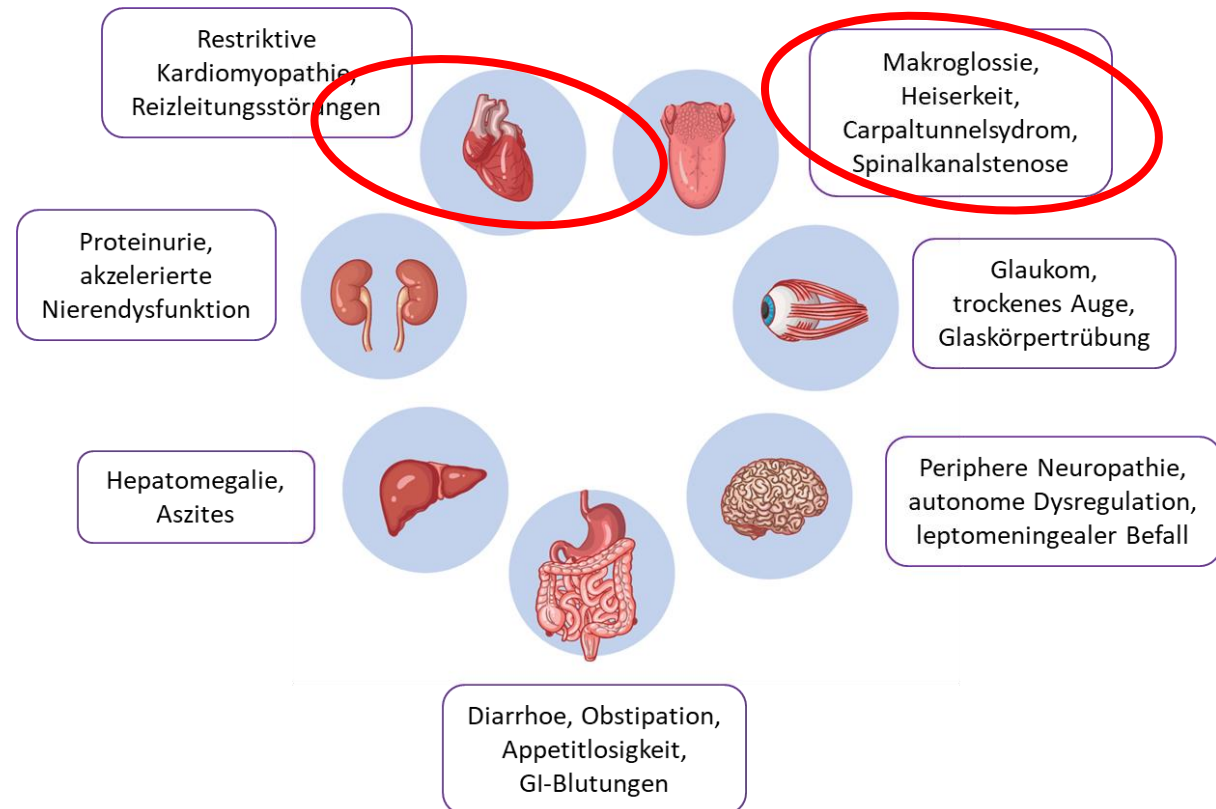
Adapted from <https://doi.org/10.1002/ejhf.1695>

ATTR – klinische Manifestation

Amyloidose = Multi-Organ Erkrankung

ATTR

- Wildtyp (ATTRwt)
 - Überwiegend kardiale Manifestation



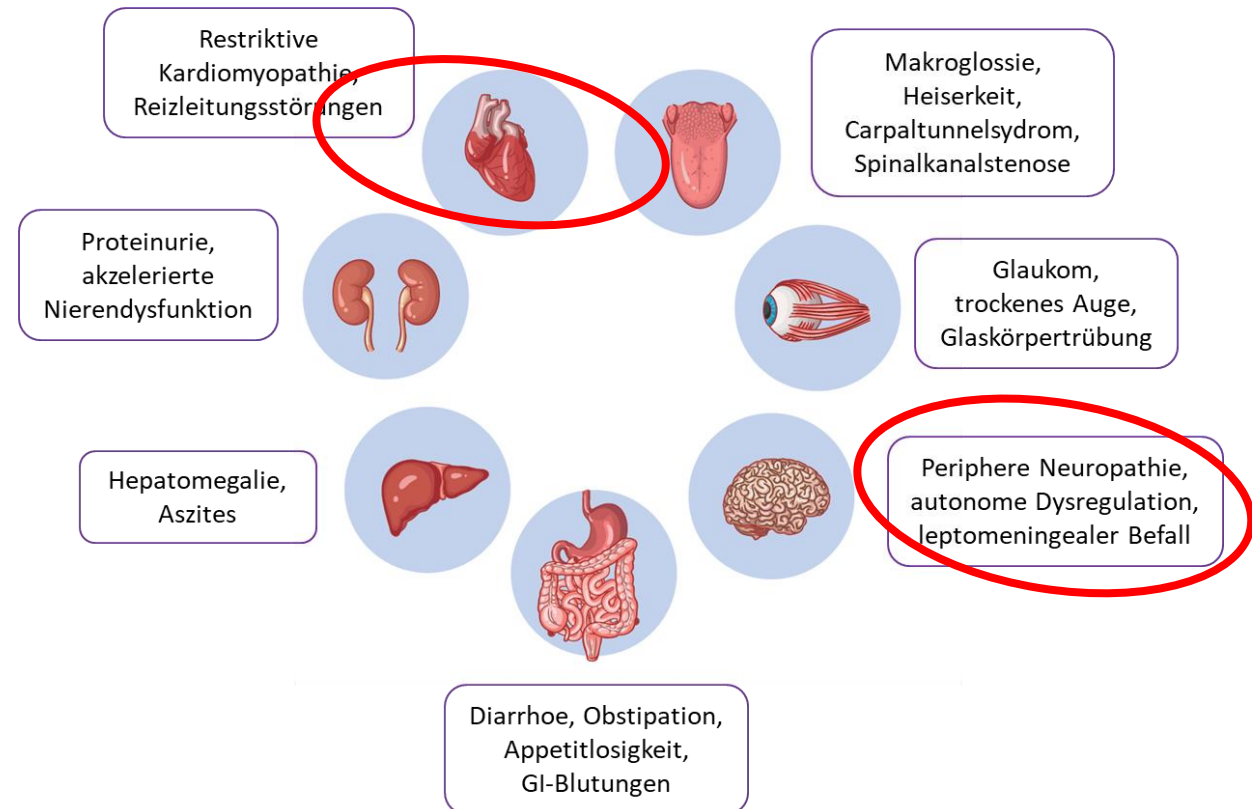
Adapted from Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 159-66

ATTR – klinische Manifestation

Amyloidose = Multi-Organ Erkrankung

ATTR

- Wildtyp (ATTRwt)
 - Überwiegend kardiale Manifestation
- Hereditär (ATTRv)
 - Kardiale und neurologische Manifestation



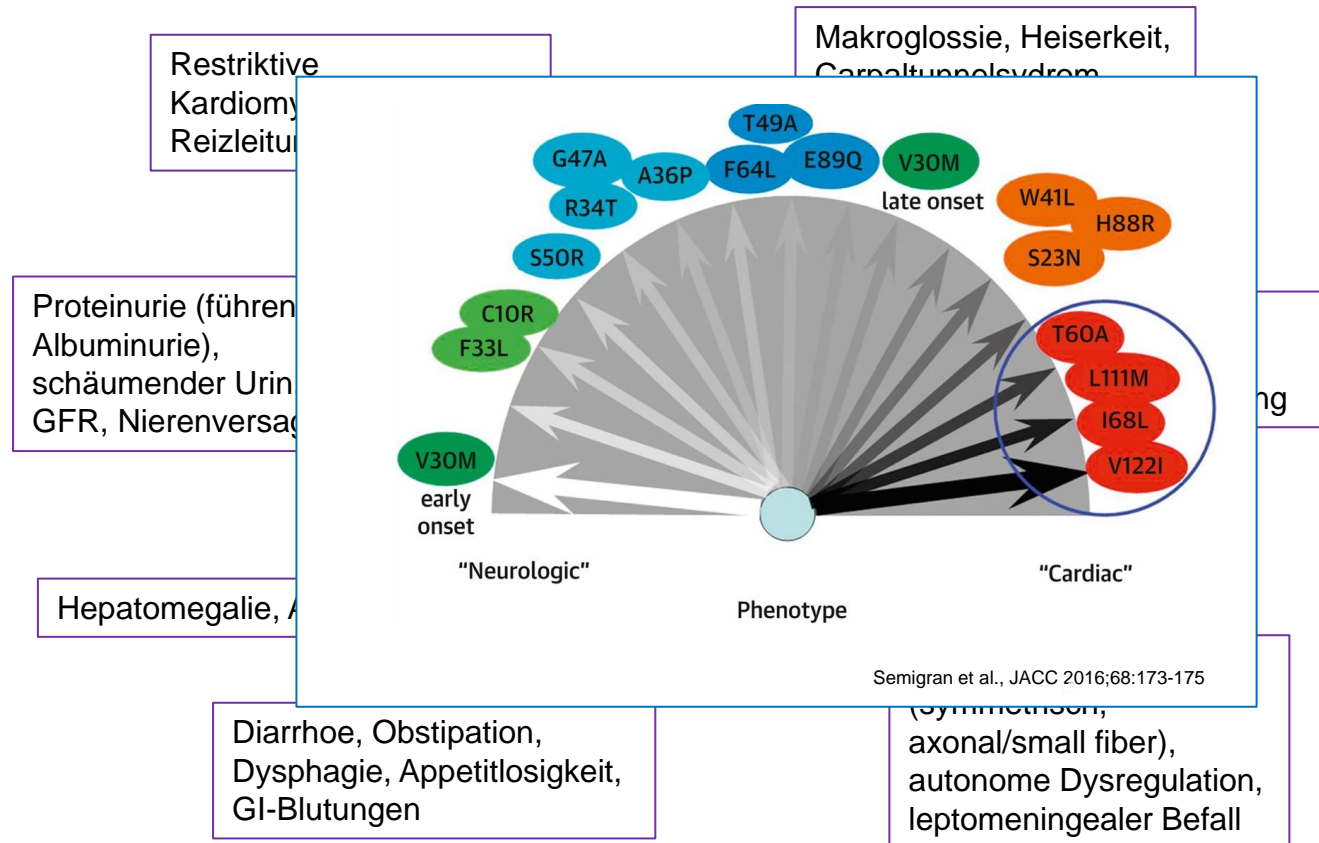
Adapted from Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 159-66

ATTR – klinische Manifestation

Amyloidose = Multi-Organ Erkrankung

ATTR

- Wildtyp (ATTRwt)
 - Überwiegend kardiale Manifestation
- Hereditär (ATTRv)
 - Kardiale und neurologische Manifestation
 - Organtropismus abhängig von der zugrunde liegenden Mutation

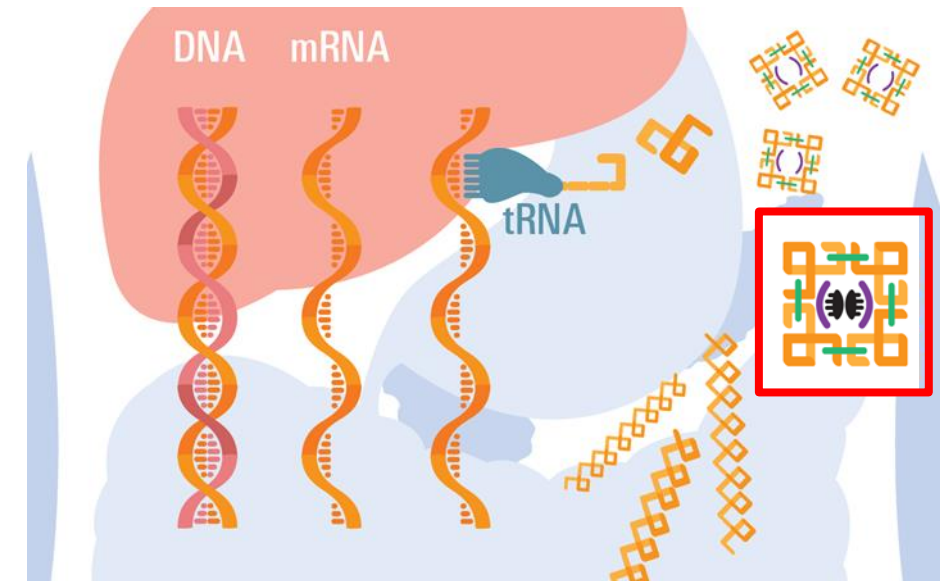


Adapted from Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 159-66

Therapieoptionen bei ATTR Amyloidose?

Tafamidis

- **Stabilisierung des TTR Tetramers**
- Bezoxazolderivat ohne nicht-steroidale antiinflammatorische Aktivität
- Hohe Affinität und Selektivität für Thyroxin Bindungsstelle des Transthyretin (TTR)
- Verhindert Dissoziation des Tetramers in Monomere



Adapted from <https://doi.org/10.1002/ejhf.1695>

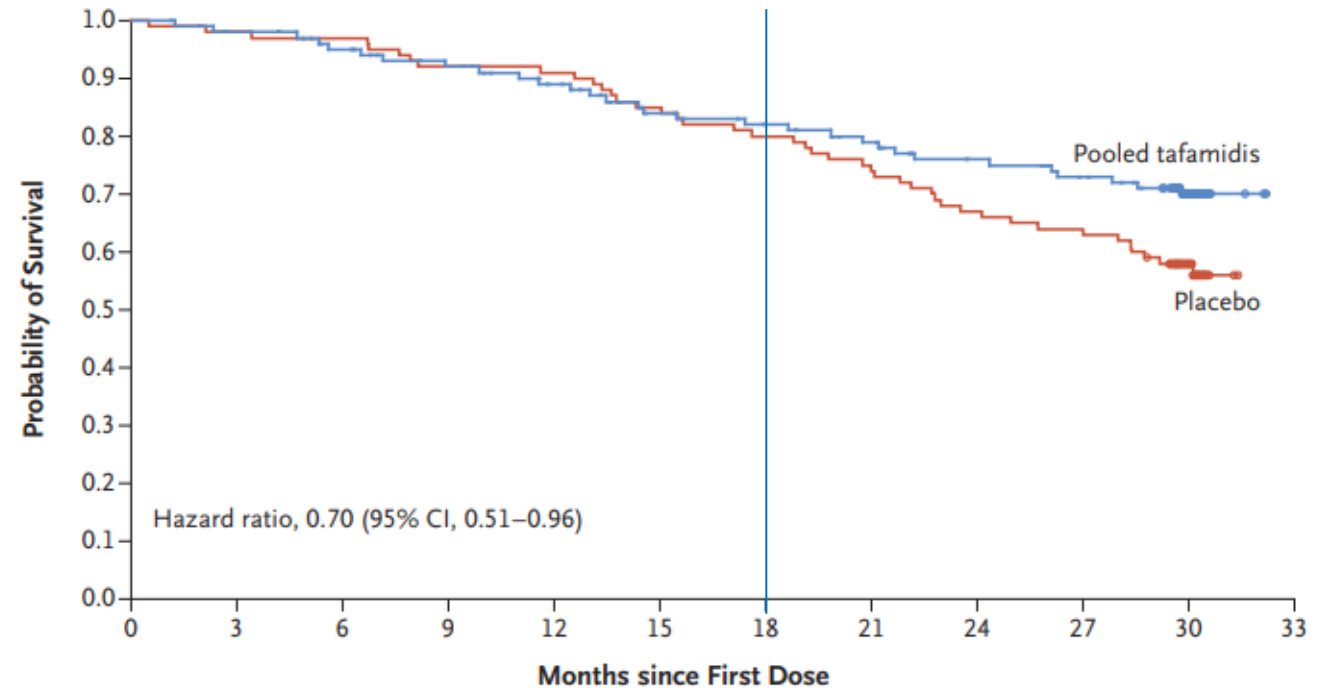
Tafamidis meglumine 20 mg is indicated for the treatment of adult patients with symptomatic ATTR-PN in stadium 1
Tafamidis 61 mg is indicated for the treatment of adult patients with wildtype or hereditary ATTR-CM

Tafamidis

ATTRACT

- ATTRv oder ATTRwt mit kardialer Beteiligung
- 18-99 Jahre, NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, 6-Minuten Gehstrecke >100 m, NYHA I-III, eGFR ≥ 25 ml/min/kg
- N=441 Patienten randomisiert, n= 144 Todesfälle

B Analysis of All-Cause Mortality

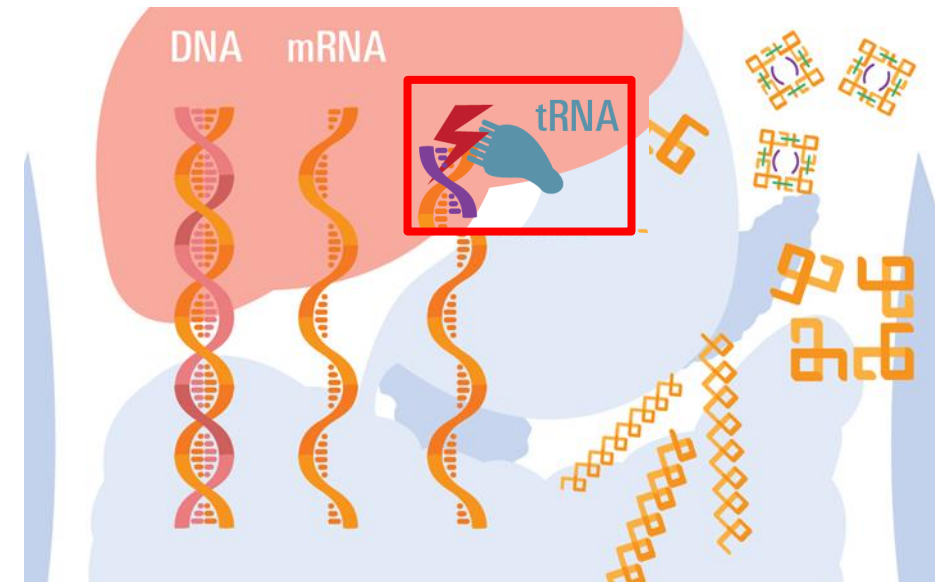


No. at Risk (cumulative no. of events)

Pooled tafamidis	264 (0)	259 (5)	252 (12)	244 (20)	235 (29)	222 (42)	216 (48)	209 (55)	200 (64)	193 (71)	99 (78)	0 (78)
Placebo	177 (0)	173 (4)	171 (6)	163 (14)	161 (16)	150 (27)	141 (36)	131 (46)	118 (59)	113 (64)	51 (75)	0 (76)

Gene silencer

- **Reduktion der TTR Produktion**
- Small interfering RNA (siRNA)
 - Patisiran
 - Vutrisiran
- Antisense Oligonukleotid (AntisenseON)
 - Inotersen
 - Eplontersen
- Positiver Einfluss auf neurologische Endpunkte → in D: Zulassung für ATTRv mit neurologischer Beteiligung
- Hinweise auf positiven Einfluss auf Herzfunktion
- Studien zur kardialen ATTR laufen aktuell



Adapted from <https://doi.org/10.1002/ejhf.1695>

gene silencers Inotersen and Patisiran are indicated for the treatment of adult patients with ATTR-PN in stadium 1 and 2

Therapie abhängig vom Amyloidose Subtyp

→ korrekte Diagnose essentiell

- Häufig Sinusrhythmus trotz Dilatation der Atrien
- Vorhofflimmern meist erst spät im Krankheitsverlauf
- Niedervoltage (QRS<0,5mV in den Extremitätenableitungen, <1mV über der Brustwand) nicht bei allen Patienten (AL 50%, ATTR 30%)
- Reizleitungsstörungen (AV-Blockierung, Schenkelblock) häufig, aber unspezifisch

Biomarker

- NT-proBNP, Troponin häufig erhöht
- Unspezifisch
- Hoher negativ prädiktiver Wert
- Gute prognostische Aussagekraft
 - Gillmore et al: NT-proBNP $\leq 3000\text{ng/L}$, eGFR $\geq 45\text{mL}$; bei ATTR

Medianes Überleben

Stage I

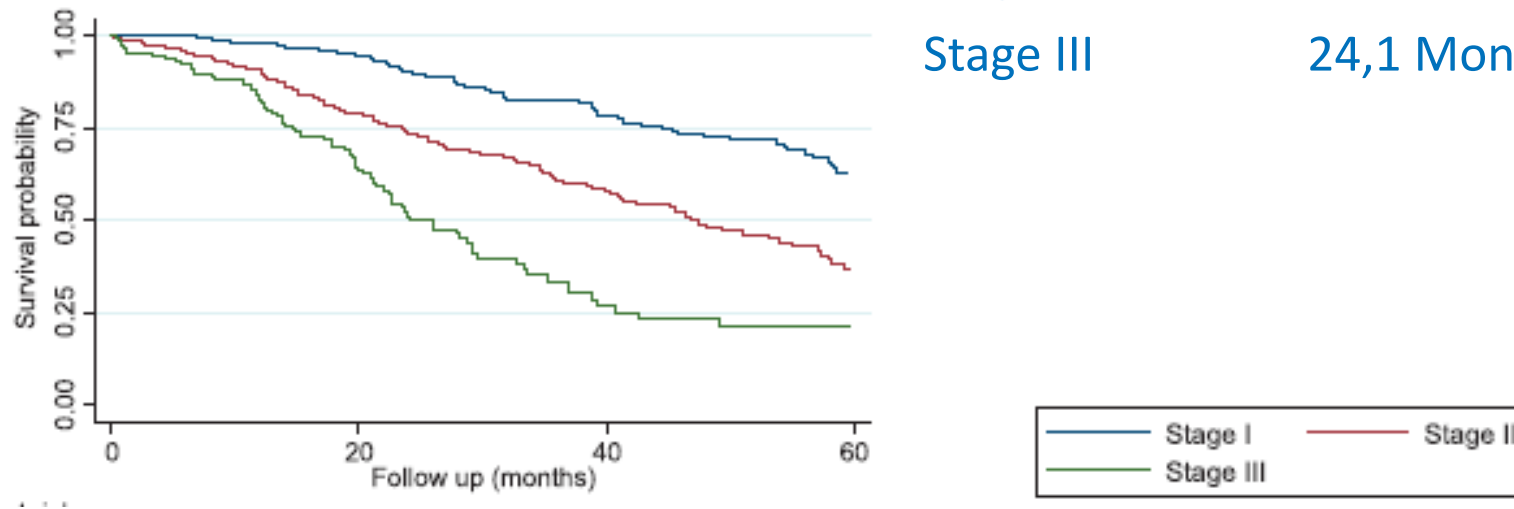
69,2 Monate

Stage II

46,7 Monate

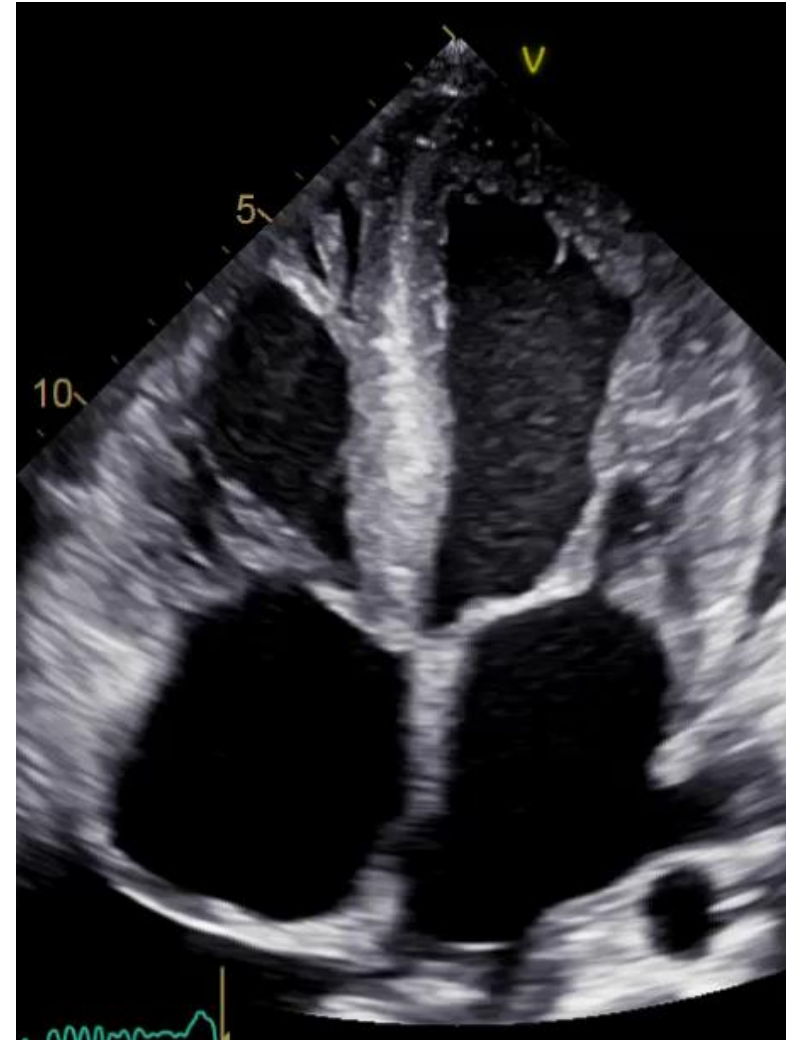
Stage III

24,1 Monate





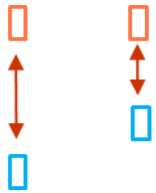
Echokardiographie

- Verdickung der Wände beider Ventrikel und beider Vorhöfe, Vorhofseptum und Herzklappen
- Erhöhte Echogenität des Myokards („granular sparkling“)
- restriktive Füllungsstörung
- Vergrößerung beider Vorhöfe
- geringer Perikarderguss
- Erhaltene Pumpfunktion
ABER: Einschränkung der longitudinalen Myokardfunktion

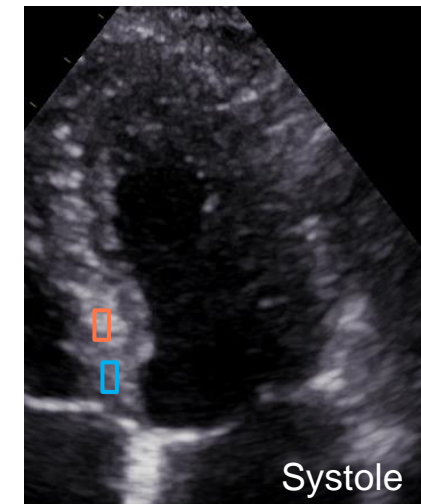
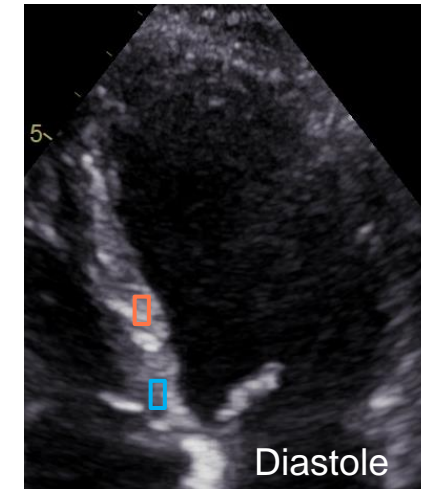


Longitudinaler strain

- *Strain imaging: Erfassen der myokardialen Deformation*
- *Speckle tracking: Beobachten eines „speckles“*  
über den gesamten Herzzyklus
- *Bestimmung der Distanz zwischen den „speckles“*



→ *Strain: Betrag der Längenänderung (%)*

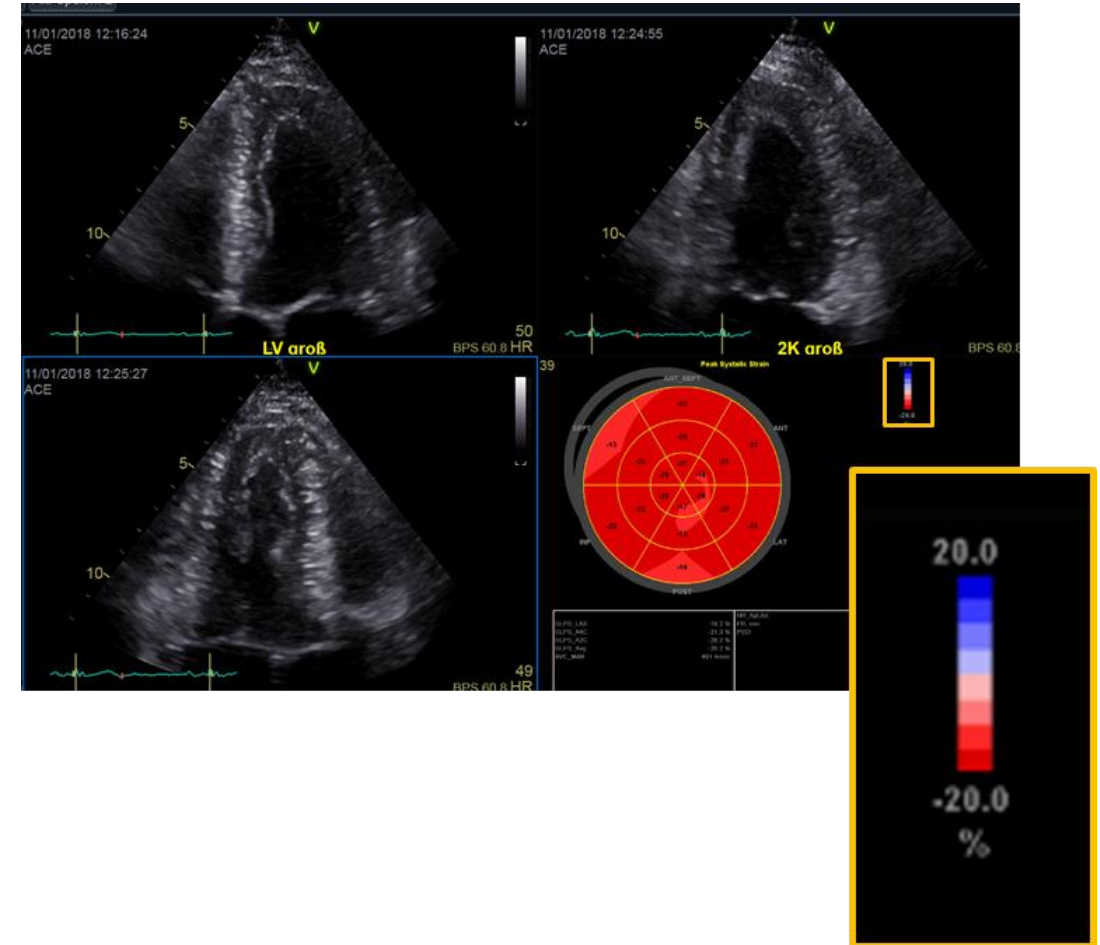


Longitudinaler strain – speckle tracking

- Bestimmung des longitudinalen strains in allen 16 Segmenten (4-Kammer-, 2-Kammer- und 3-Kammerblick)
- Globaler longitudinaler systolischer strain
- „bulls eye“ farbkodierter Plot aller 18 Segmente

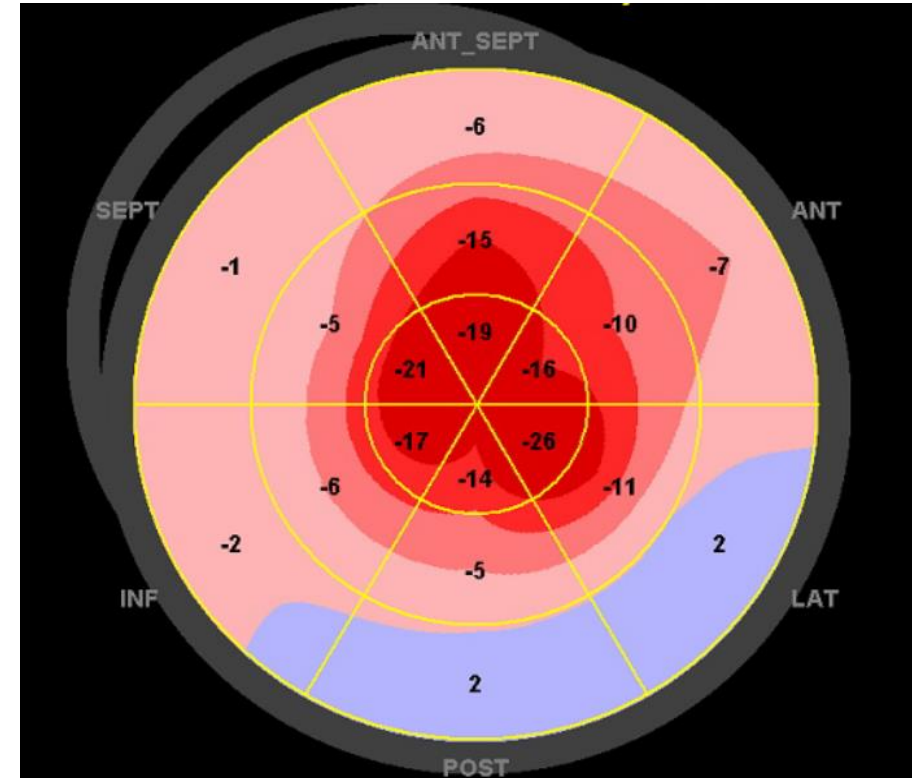
rot: Verkürzung

blau: Längenzunahme



Kardiale Amyloidose – Diagnose – apical sparing

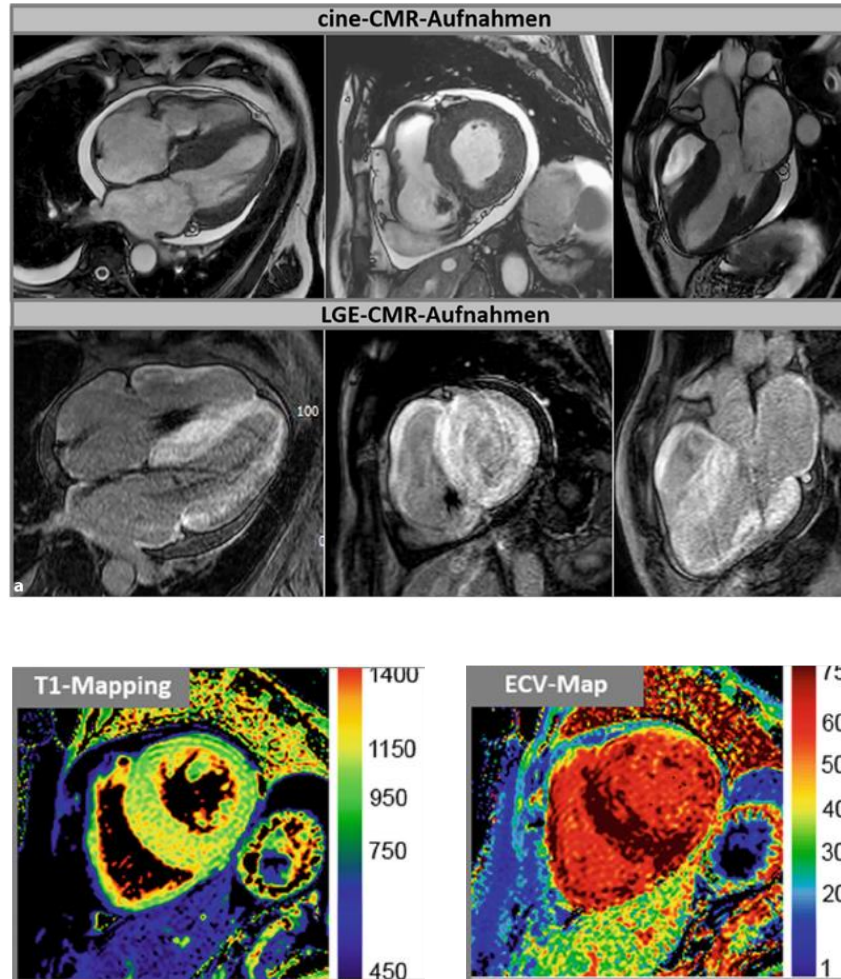
- Longitudinal strain → „apical sparing“
- Visuell
- Quantitativ
 - Global: mean LS apikal / mean LS basal und medial >1
 - Diagnostische Wertigkeit bzgl. kardialer Amyloidose bei LV Wandverdickung: Sensitivität 93%, Spezifität 82%



Lee GY et al. Circ J. 2015;79(7):1575-84.
Phelan D et al. Heart. 2012 Oct;98(19):1442-8.

Kardiale Amyloidose – Diagnose – kardiales MRT

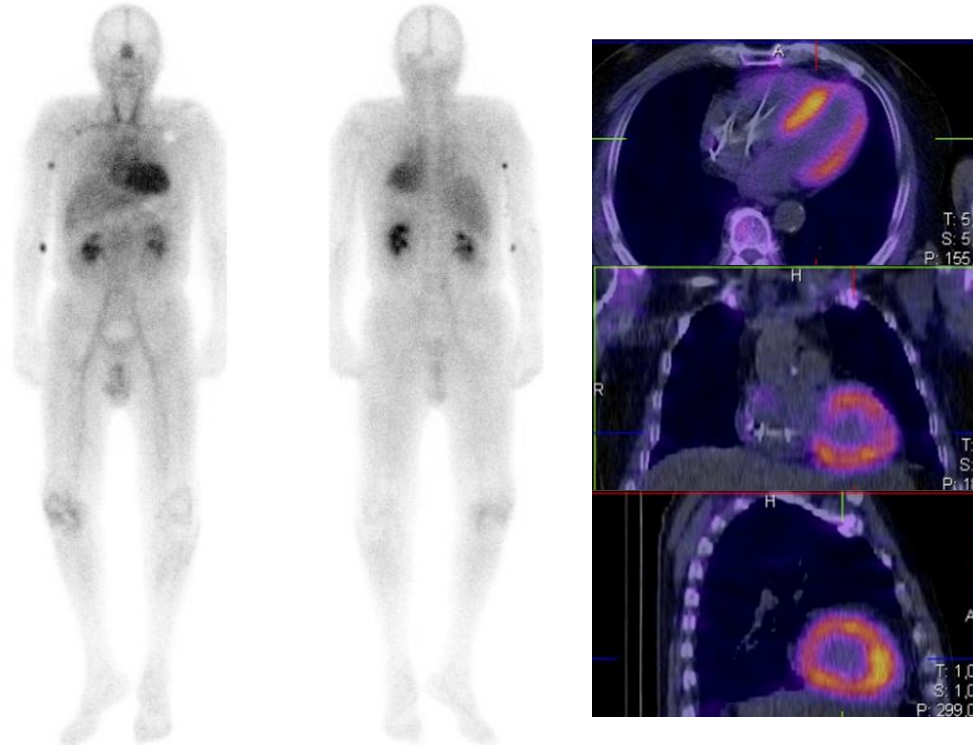
- Wandverdickung
- Late gadolinium enhancement: diffuse Anreicherung in den Wänden aller Herzhöhlen (Sensitivität/Spezifität 90%)
- T1 Mapping und Bestimmung des Extrazellulärvolumens
 - Quantifizierung der Amyloidablagerungen?
 - Differenzierung ATTR/AL?



<https://doi.org/10.1007/s12181-019-00344-5>.

Kardiale Amyloidose – Diagnose – Szintigraphie

- Bisphosphonat-Szintigraphie + CT (SPECT)
(^{99m}Tc -DPD, ^{99m}Tc -PYP, ^{99m}Tc -HMDP)
- Anreicherung im Bereich kardialer
Amyloid-Ablagerungen
(ATTR>AL, selten auch AA und ApoA1)
- Perugini Score
- Positive Knochenszintigraphie + negative
Immunfixation (Ausschluss AL) →
Sensitivität und Spezifität >99% für
kardiale ATTR Amyloidose
(n=1217 Patienten, die mit V.a. Amyloidose an
ein Spezialzentrum überwiesen wurden)



Amyloid.2013;20(1):48–51.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(7): 1407–16.

Gillmore et al., Circulation. 2016;133(24):2404–12.

Kardiale Amyloidose - Diagnose

- Bildgebung kann NICHT zwischen den verschiedenen Amyloidose Subtypen unterscheiden!
- Koinzidenz von monoklonaler Gammopathie (MGUS) bei wtATTR: 20%

Circulation 2016; 133: 2404–12

Weiterführende Diagnostik – (Myokard) Biopsie

a) Kongorot-→ Amyloid rot

b) Kongorot Fluoreszenz →
Ausmaß der Amyloidablagerung
(rot) kann abgeschätzt werden

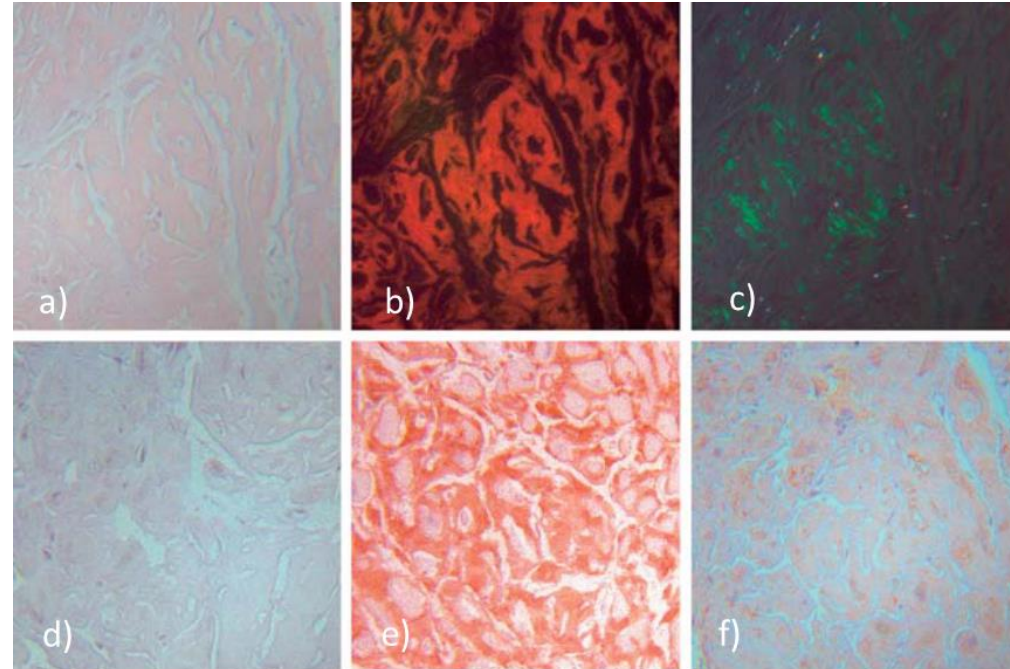
c) Polarisiertes Licht-→
apfelgrüne Doppelbrechung:
pathognomonisch für Amyloid

Immunhistochemie:

d) anti AA → negativ

e) anti ATTR → positiv

f) anti AL → negativ



Courtesy Prof. Reinhold P. Linke, Referenzzentrum für
Amyloidkrankheiten, Martinsried, Germany; doi:
10.1007/s00063-008-1022-2.

Myokardbiopsie: Proben von >4 verschiedenen Stellen; Sensitivität und
Spezifität ≈100%

Amyloidose - Herzinsuffizienz

- Prävalenz in Deutschland
- Retrospektive Auswertung von Krankenkassendaten
- 2009-2018 Diagnosen Amyloidose (alle Subtypen) & Herzinsuffizienz
- Prävalenz: 15,5 → 47,6 pro 100.000 Personenjahre
- Inzidenz: 4,8 → 11,6 pro 100.000 Personenjahre
- Medianes Überleben nach Diagnose 2,5 (0,5 – 6) Jahre

- Prävalenz
- Inzidenz

	2009	2018	P for trend	Total
<i>N</i>	375	901		5618
Age, mean (SD)	76 (7)	79 (8)	<0.001	77 (8)
Age categories, <i>n</i> (%)				
60–69 years	75 (20)	133 (15)		968 (17)
70–79 years	171 (46)	294 (33)		2316 (41)
80 years or above	129 (34)	474 (53)		2334 (42)
Gender, male <i>n</i> (%)	179 (48)	520 (58)	<0.001	3058 (54)
Prior heart failure hospitalization <12 months	251 (67)	587 (65)	0.62	3675 (65)
NYHA class available				
I/II	87	371	0.001	1929
III	16 (18)	128 (34)		586 (30)
IV	38 (44)	141 (38)		766 (40)
	33 (38)	102 (27)		577 (30)

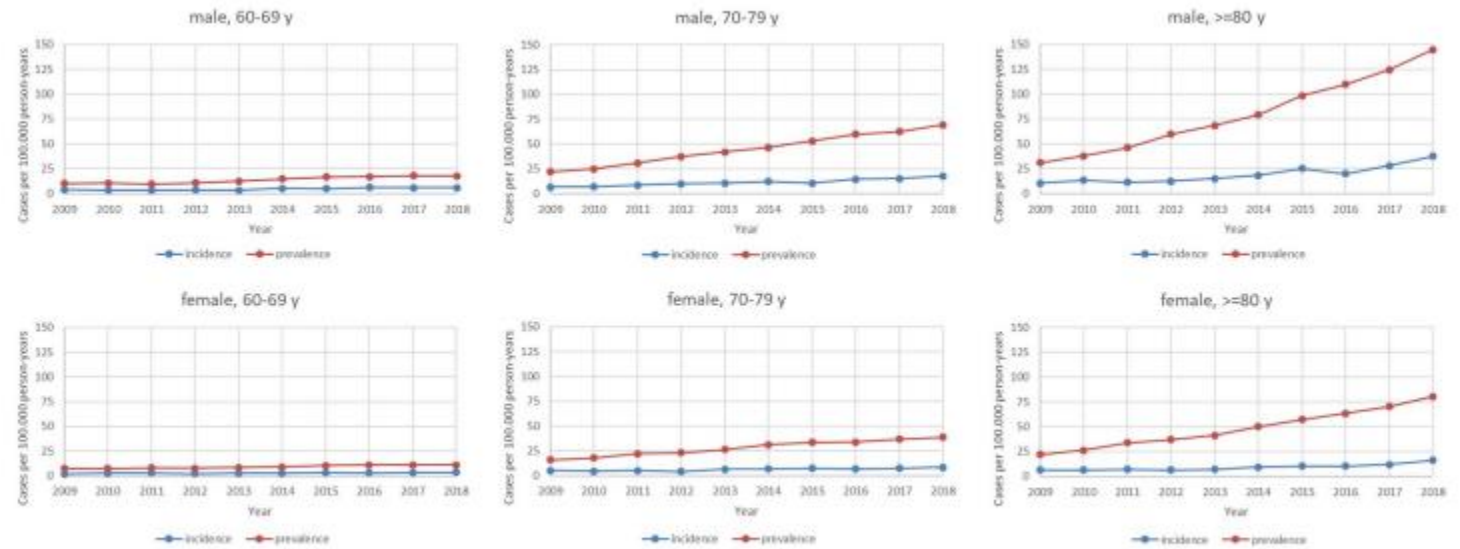


Fig. 2 Variation in the annual number of patients with amyloidosis and concomitant heart failure by age, gender, 2009–2018

Kardiale Amyloidose - Herzinsuffizienz

- HFpEF
- Sensibel gegenüber Volumenschwankungen
 - engmaschige Kontrolle des Hydratationsstatus, Trinkmengenbeschränkung
- Bedarfstachykardie
 - Betablocker nicht gut toleriert
- Hypotonie, Orthostase
 - Blutdrucksenkende Medikamente können symptomatische Hypotension verursachen
 - ACEi, AT1 Blocker, Entresto, MRA oft nicht gut toleriert

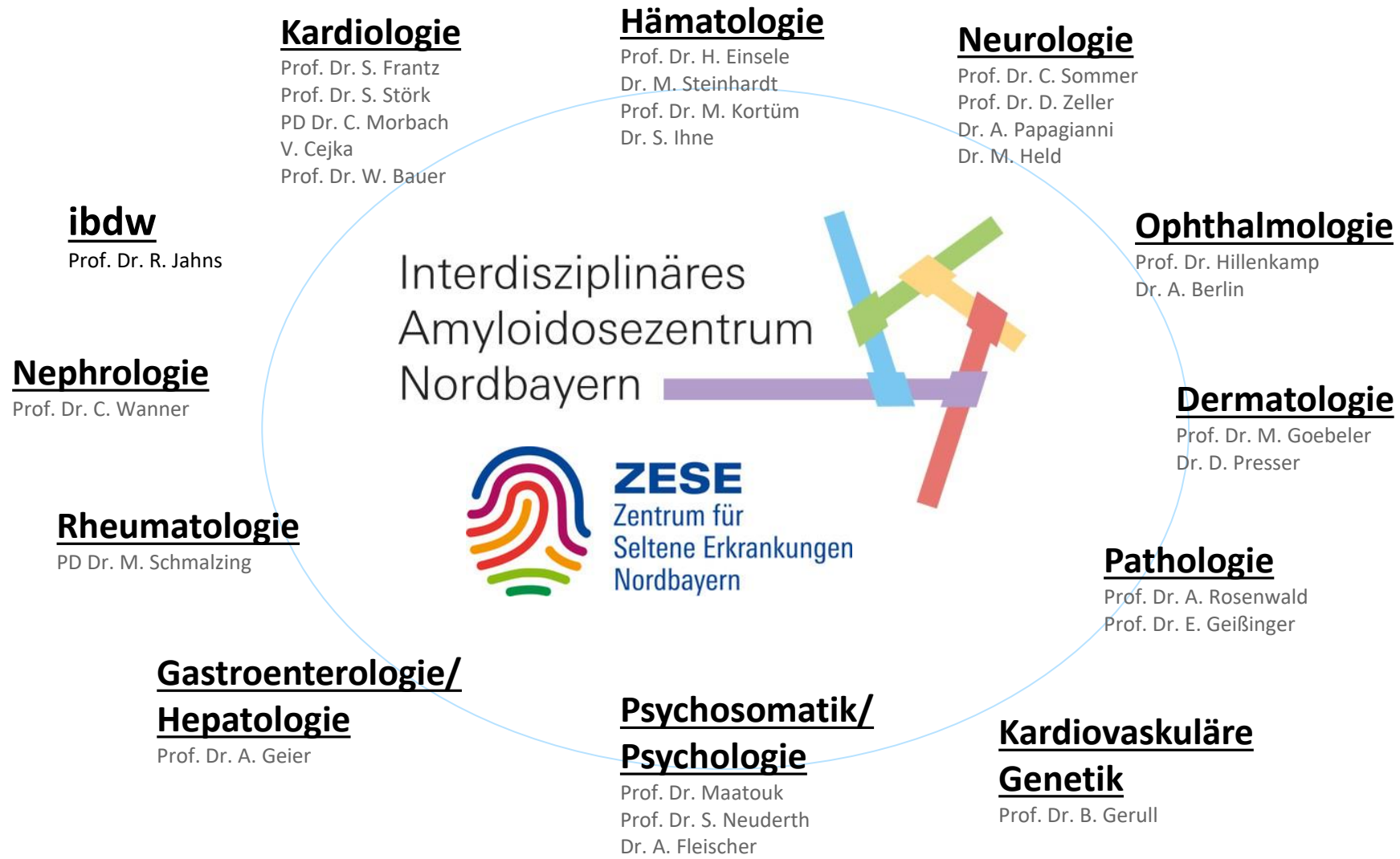
Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726

Kardiale Amyloidose - Herzinsuffizienz

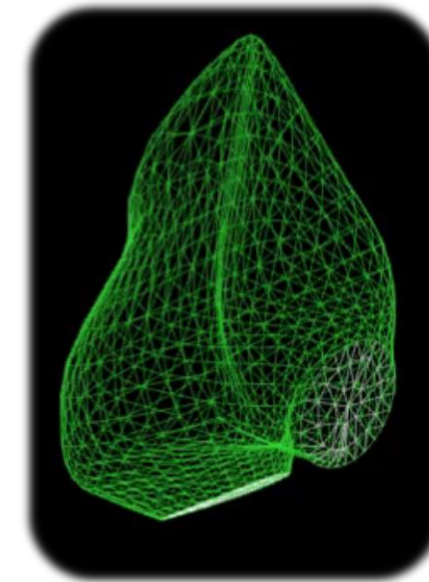
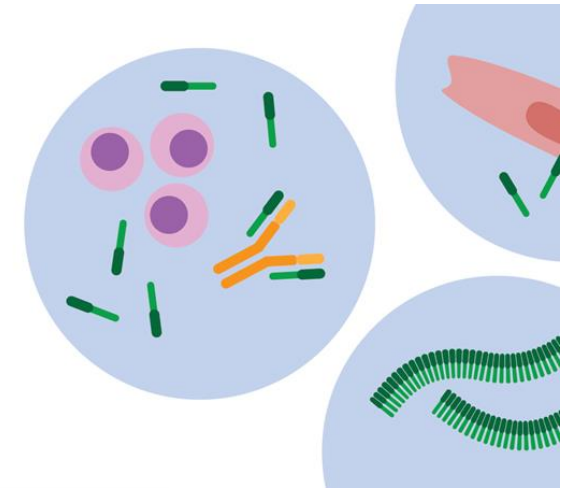
- Patienten mit kardialer Amyloidose oft von AMG Studien ausgeschlossen
 - Prognostischer Nutzen der HI spezifischen Pharmakotherapie bisher nicht nachgewiesen
- Therapieziel bei kardialer Amyloidose
 - Hospitalisierung vermeiden
 - Verbesserung von körperlicher Leistungsfähigkeit und Lebensqualität
- Engmaschige Flüssigkeitskontrolle, Beschränkung der tgl. Trinkmenge
- Betablocker reduzieren/beenden?
- Herzschrittmacher notwendig?
- Reduktion/Beendigung der Therapie mit ACEi, AT1 Blocker, Entresto, MRA?
- SGLT2-Inhibitor?

Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726

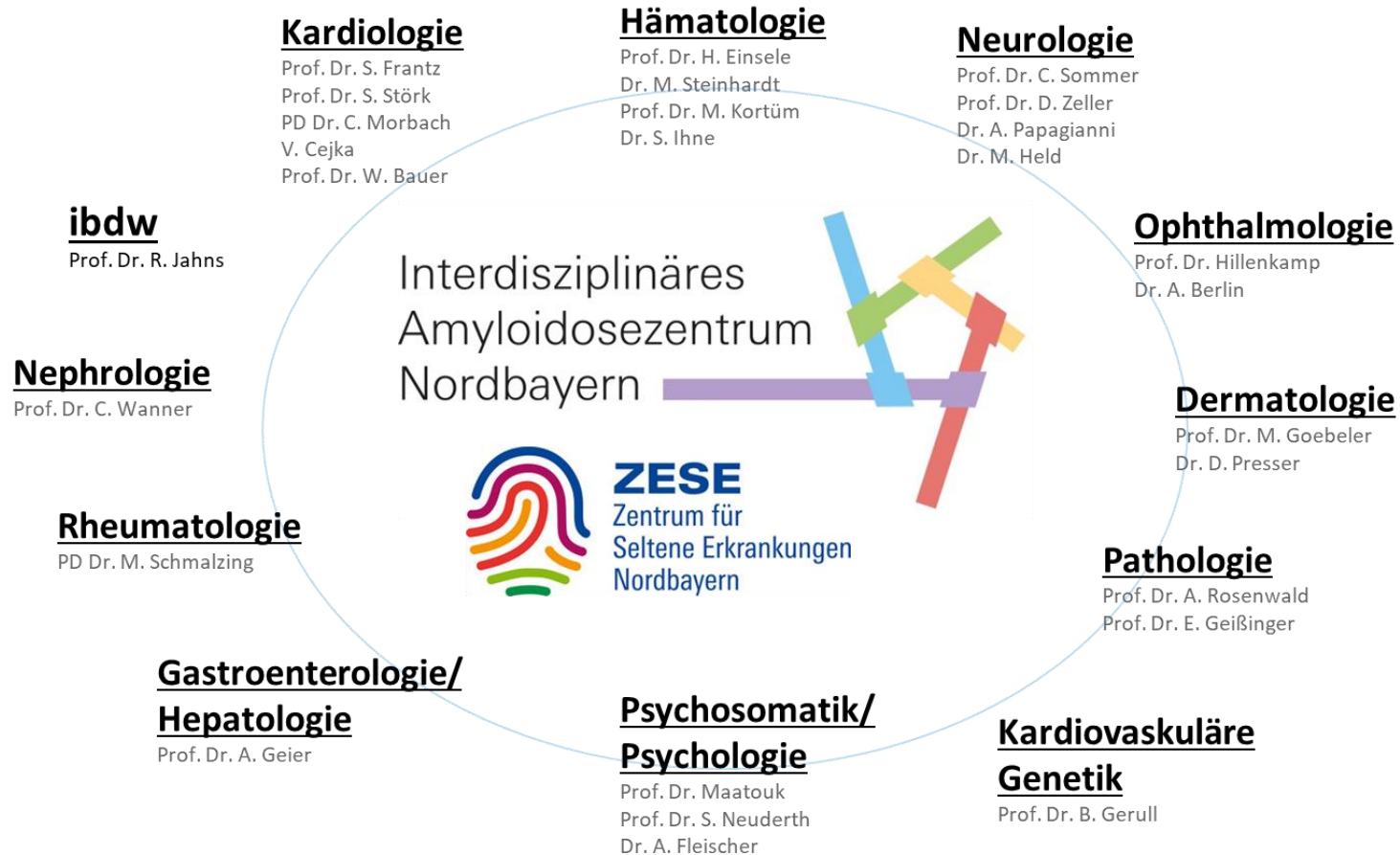
Interdisziplinäre Patientenbetreuung



- Gemeinsame Anmeldung für alle Patienten mit V.a. Amyloidose
- Standardisierte diagnostische Aufarbeitung
 - Umfassende hämatologische Charakterisierung hinsichtlich monoklonaler Gammopathie
 - Detaillierte kardiologische Phänotypisierung inkl. high-end Echokardiographie & Auswertung im Core Lab
 - Neurologische Funktionsdiagnostik
 - Lebensqualität und Krankheitslast
- Diskussion aller Patienten im interdisziplinären Amyloidoseboard → Festlegen der Therapie
- Regelmäßige Wiedervorstellung aller Patienten
- Einschluss aller Patienten in Registerstudie
- Einschluss ausgewählter Patienten in Therapiestudien



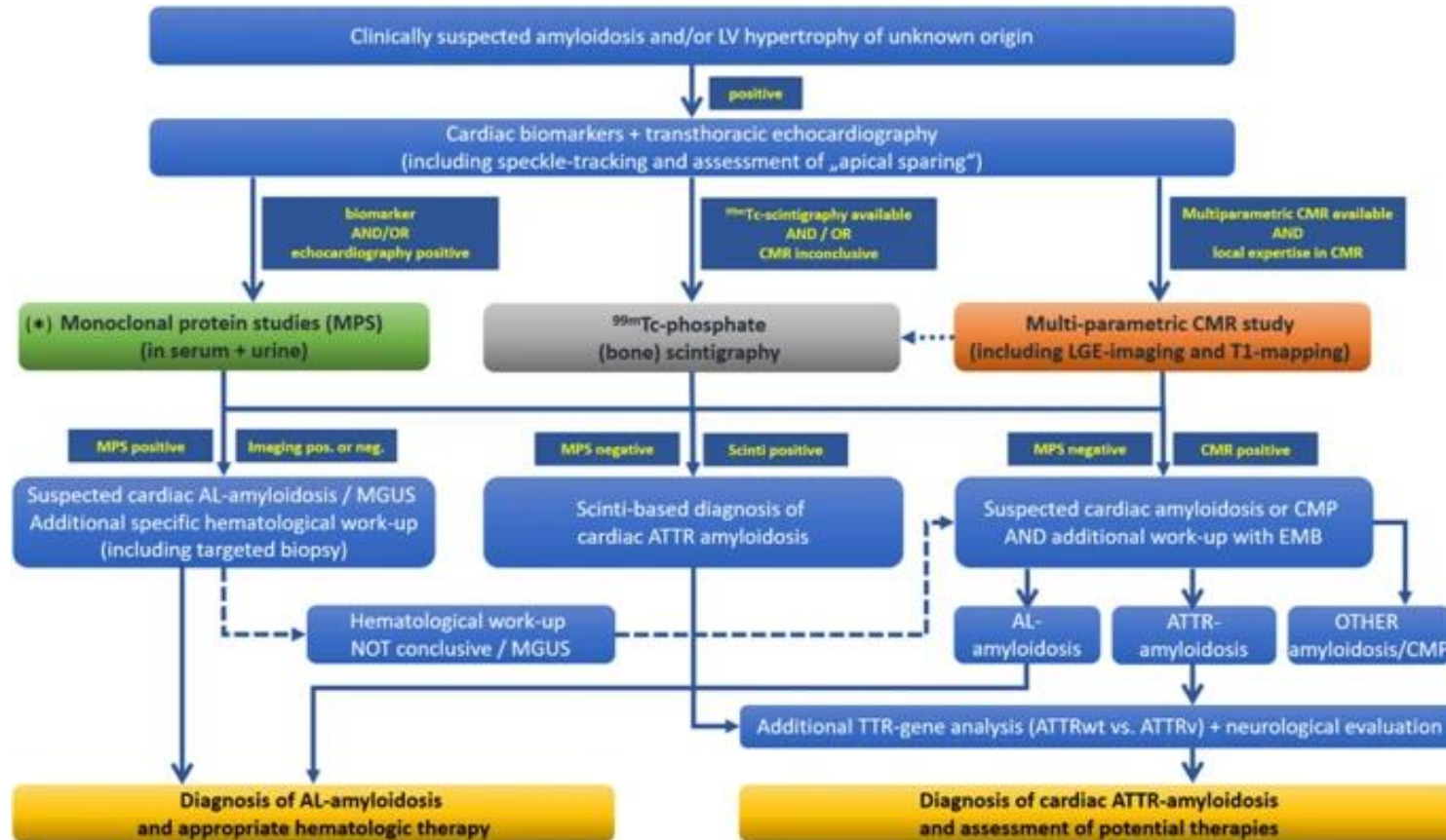
Interdisziplinäres Amyloidosezentrum Nordbayern



VIELEN DANK!

amyloidose@ukw.de

Kardiale Amyloidose - Diagnosealgorithmus



Monoklonale Gammopathie?
Freie Leichtketten und Immunfixation aus Serum Urin

Knochenszintigraphie/MRT vs. (Myokard-) Biopsie?

TTR Amyloid
Genetische Analyse

<https://doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3>