

Kardiologie 2019 · 13:264–291

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

Online publiziert: 23. August 2019

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature – all rights reserved 2019



A. Yilmaz¹ · J. Bauersachs² · I. Kindermann³ · K. Klingel⁴ · F. Knebel⁵ · B. Meder⁶ · C. Morbach⁷ · E. Nagel⁸ · E. Schulze-Bahr⁹ · F. aus dem Siepen⁶ · N. Frey^{10,11}

¹ Sektion für Herzbildgebung, Klinik für Kardiologie I, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

² Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

³ Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin), Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, Homburg, Deutschland

⁴ Institut für Pathologie und Neuropathologie, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁵ Medizinische Klinik m.S. Kardiologie und Angiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte, Berlin, Deutschland

⁶ Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁷ Interdisziplinäres Amyloidosezentrum Nordbayern, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Medizinische Klinik I, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland

⁸ Institut für experimentelle und translationale kardiovaskuläre Bildgebung, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

⁹ Institut für Genetik von Herzerkrankungen (IfGH), Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

¹⁰ Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

¹¹ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose

Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s12181-019-00344-5>) enthält weiteres Zusatzmaterial. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de/der-kardiologe zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.



1 Präambel

Bei dem vorliegenden Positionspapier handelt es sich um eine erstmalige Expertenstellungnahme zur Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK).

Die Informationen dieses Positionspapiers spiegeln einerseits den gegenwärtigen Kenntnisstand zu dieser Thematik in systematischer Form wider. Andererseits werden, basierend auf der Auswertung von aktuellen klinischen Studien und der Expertise der beteiligten Autoren, klinische Empfehlungen formuliert, die die Ärztinnen und Ärzte für diese Erkrankung sensibilisieren und im Bedarfsfall als Hilfestellung im klinischen Alltag dienen sollen.

Bis vor einigen Jahren galt die Amyloidose noch als seltene Multiorganerkrankung mit primär neurologischer bzw. onkologischer Manifestation. Folglich wurde sie auch primär von den Fachkollegen der Neurologie bzw. Onkologie behandelt. Die „kardiale“ Manifestation dieser Erkrankung wurde aufgrund der Heterogenität der Symptome häufig übersehen bzw. erst spät gesichert – mit entsprechender Konsequenz für die Prognose der betroffenen Patienten. Mittlerweile stellt die „kardiale Amyloidose“ jedoch

N. Frey hat an diesem Beitrag für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK mitgewirkt.

Aus Gründen der Lesbarkeit wird darauf verzichtet, geschlechterspezifische Formulierungen zu verwenden. Soweit personenbezogene Bezeichnungen nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich auf alle Geschlechter.

eine häufige und bei einigen Patienten auch die einzige Manifestation dar, sodass der frühzeitigen kardialen Diagnostik und anschließenden kardial ausgerichteten Therapie eine zunehmende Bedeutung zu kommt.

In diesem Zusammenhang stellt die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Vertretern der Neurologie, der Onkologie, der Gastroenterologie, der Pathologie und der Kardiologie (und weiterer Fachkreise) eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Versorgung des einzelnen Patienten dar, und die zunehmende Etablierung von übergeordneten, spezialisierten, interdisziplinären Amyloidosezentren – mit zentraler Beteiligung der Kardiologie – ist sehr zu begrüßen.

Während einige vielversprechende Therapieformen zur Behandlung der neurologischen Manifestation seit einigen Jahren zur Verfügung stehen, waren spezifische Therapieverfahren zur Behandlung der kardialen Amyloidose bisher kaum verfügbar. Die gezielte Behandlung der kardialen Amyloidose steht jedoch zunehmend im Fokus von Studien, und neben einer Indikationserweiterung von bereits verfügbaren Substanzen ist auch die Zulassung von neueren Präparaten in naher Zukunft zu erwarten.

Die nachstehenden Empfehlungen ersetzen nicht die sorgfältige Begutachtung des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

2 Methodik des Positionspapiers

Zur Literatursuche wurde die PubMed-Datenbank bis zum Zeitpunkt 03/2019 ausgewertet. Es wurden wissenschaftliche Publikationen in deutscher oder englischer Sprache nach den Schlagwörtern „amyloidosis“ und „cardiac amyloidosis“ gesucht und für die Beurteilung des Positionspapiers bewertet.

Es muss festgehalten werden, dass prospektiv und randomisiert durchgeführte Studien zur kardialen Amyloidose mit belastbarer Fallzahl – ohne pharmazeutische Sponsorenschaft – kaum vorliegen. Betont werden muss zudem, dass einige retrospektive (teilweise mul-

tizentrische) Arbeiten mit durchaus größerer Fallzahl, die in ansehnlichen Journalen publiziert worden sind und gerne zitiert werden, relevante methodische Schwächen aufweisen. Insofern war eine kritische Auseinandersetzung mit den bisher verfügbaren Daten und Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Amyloidose bei der Erstellung dieses Positionspapiers erforderlich.

3 Hintergrund

3.1 Definition und Klassifikation der Amyloidosen

Die „Amyloidose“ beschreibt eine Krankheitseigenschaft, die durch die Ablagerung fehlgefalteter Proteine verursacht wird. Bei diesen Proteinen kommt es anstatt einer Alpha-Helix-Konformation zu einer Proteinefehlfaltung in eine Beta-Faltblatt-Struktur und zur Ausbildung unlöslicher Fibrillen, die sich im Interstitium verschiedener Organe ablagern. Durch Zerstörung der physiologischen Gewebestruktur kommt es konsekutiv zu einer Organdysfunktion [1].

Die Amyloidose ist eine Erkrankung, die beide Geschlechter und jedes Lebensalter betreffen kann. Als Multiorganerkrankung mit einer Vielzahl eher unspezifischer Symptome unterschiedlicher Ausprägung wird die Amyloidose häufig erst spät diagnostiziert, und die Dunkelziffer ist vermutlich groß.

Weltweit sind über 30 verschiedene Amyloidproteine beschrieben, die durch ihre Fehlfaltung einer Amyloidose zugrunde liegen können. Man unterscheidet lokalisierte Formen (wie die „alpha-atrial natriuretic factor“ [AANF]-Amyloidose mit Ablagerung von atrialem natriuretischem Peptid in den Vorhöfen) und systemische Formen wie beispielsweise die AA-Amyloidose bei Patienten mit chronischer Inflammation mit Ablagerung von Serumamyloid A (SAA). Die große Mehrheit der systemischen Amyloidosen in den industrialisierten Ländern ist auf 3 Subtypen zurückzuführen: Die häufigste Form, die ~70 % aller Amyloidosen ausmacht, ist die Leichtketten(AL)-Amyloidose, die durch die Ablagerung fehlgefalteter Immunglobulinleichtketten im Rahmen einer mo-

noklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines multiplen Myeloms auftreten kann. Seltener sind die beiden Formen der sog. ATTR-Amyloidosen, bei der es zur Ablagerung von fehlgefaltetem Transthyretin kommt (entweder als Wildtyp[wtATTR]-Form oder mutiert [mATTR]).

3.2 Amyloidoseformen mit kardialer Manifestation

Amyloid kann sich prinzipiell in jedem Organ und in jeder Art von Gewebe ablagern. Die verschiedenen Formen von Amyloid zeigen jedoch einen unterschiedlichen, für die jeweilige Erkrankung typischen Organotropismus. Systemische Amyloidoseformen, die das Herz betreffen, sind v. a. die AL-, wtATTR- und einige Formen der mATTR-Amyloidose. Im Weiteren werden wir primär auf die Diagnostik und Therapie der kardial relevanten Amyloidoseformen eingehen.

Die kardiale Amyloidose geht typischerweise mit einer ausgeprägten Wandverdickung (≥ 15 mm enddiastolisch) einher, kann in Frühstadien jedoch auch deutlich geringer ausgeprägt sein (< 15 mm). Die Bezeichnung „Hypertrophie“ für diese Form der Wandverdickung ist bei genauer Betrachtung nicht ganz korrekt, da die „Hypertrophie“ eine primär histologische Diagnose darstellt und sich auf Kardiomyozyten bezieht, was im Falle der kardialen Amyloidose mit interstitiellen Amyloidablagerungen nicht zutreffend ist. Dennoch hat sich der Begriff „Hypertrophie“ auch bei der kardialen Amyloidose mittlerweile in der Literatur etabliert.

3.2.1 Pathophysiologie der AL-Amyloidose

Als Ursache der AL-Amyloidose liegt meist eine Plasmazelldyskrasie mit Expression einer monoklonalen Gammopathie vor, wogegen nur etwa 10 % der Patienten an einem fortgeschrittenen multiplen Myelom oder einem anderen B-Zell-Lymphom erkrankt sind. In 80 % der Fälle ist das Paraprotein, welches zur Amyloidose führt, lambda-positiv, sehr viel seltener kappa-positiv. Die bei der AL-Amyloidose beobachtete kar-

diale Dysfunktion wird einerseits auf die interstitielle Ablagerung der Leichtketten, aber auch auf deren direkte Toxizität zurückgeführt. Amyloidogene freie Leichtketten können in Myozyten eine lysosomale Dysfunktion, oxidativen Stress, Apoptose und eine Dysregulation von MAP-Kinase-Signaltransduktionswegen und der Autophagie induzieren. Diese Befunde lassen darauf schließen, dass direkte intrazelluläre zytotoxische Effekte der freien Leichtketten zumindest teilweise für die schnelle Progression der Erkrankung und schlechte Prognose verantwortlich sind [2].

3.2.2 Pathophysiologie der mATTR- und wtATTR-Amyloidosen

Transthyretin (TTR) ist ein von der Leber synthetisiertes Transportprotein für Retinol und Schilddrüsenhormon, welches als stabiles Tetramer im Kreislauf zirkuliert. Transthyretin zeigt eine Tendenz zur Bildung von Amyloidfibrillen, wenn die Tetramere in TTR-Monomere dissoziieren. Die Spaltung der TTR-Tetramere in aggregationsanfällige amyloidogene Monomere wird daher als geschwindigkeitsbestimmender Schritt bei der Amyloidbildung gewertet [3]. Die Destabilisierung der Tetramere und Akkumulation von TTR-Monomeren sind entweder die Konsequenz von Genmutationen im *Transthyretin*-Gen (mATTR) oder assoziiert mit altersabhängigen Prozessen, die bislang nur teilweise verstanden sind (wtATTR) [4]. Unklar ist, welche Faktoren die höhere Prävalenz bei Männern, die bevorzugte Akkumulation in bestimmten Geweben und die spätere Manifestation der wtATTR begründen, obwohl das Protein von Geburt an vorhanden ist.

Bislang sind mehr als 100 Mutationen im *TTR*-Gen beschrieben, wobei die meisten mATTR-Amyloidosen jedoch aufgrund von p.Val142Ile- und p.Val50Met-Mutationen auftreten. Diese pathogenen Aminosäuresubstitutionen induzieren Konformationsänderungen, welche die native Tetramerstruktur destabilisieren und die Wahrscheinlichkeit ihrer Dissoziation in amyloidogene TTR-Monomere erhöhen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass neben kardiotoxischen TTR-Amyloidfi-

Kardiologie 2019 · 13:264–291 <https://doi.org/10.1007/s12181-019-00344-5>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2019

A. Yilmaz · J. Bauersachs · I. Kindermann · K. Klingel · F. Knebel · B. Meder · C. Morbach · E. Nagel · E. Schulze-Bahr · F. aus dem Siepen · N. Frey

Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Zusammenfassung

Systemische Amyloidoseformen, die das Herz betreffen, sind v. a. die Leichtketten(AL)- und die ATTR-Amyloidosen, bei der es zur Ablagerung von fehlgefaltetem Transthyretin kommt (entweder als Wildtyp [wtATTR]-Form oder mutiert [mATTR]). Neben speziellen kardialen Biomarkern stehen heutzutage moderne nichtinvasive Bildgebungsverfahren wie das Herz-MRT oder szintigraphische Verfahren zur Verfügung, die die konventionelle Echokardiographie ergänzen und neben der Diagnose einer kardialen Amyloidose auch noch eine exakte Erfassung des Ausprägungsgrades ermöglichen. Als invasives diagnostisches Verfahren spielt die Endomyokardbiopsie weiterhin eine

zentrale Rolle für die histopathologische Verifizierung bzw. Subtypisierung der kardialen Amyloidose. Wesentliches Ziel des in diesem Positionspapier skizzierten Diagnosepfades ist es, das Vorliegen einer kardialen Amyloidose möglichst sicher und frühzeitig zu erfassen, das Ausmaß der kardialen Amyloidose genau zu charakterisieren, die zugrunde liegende Amyloidoseform sicher zu identifizieren und anschließend eine gezielte Behandlung zu ermöglichen.

Schlüsselwörter

Amyloidose · Myokard · MRT · Szintigraphie · Endomyokardbiopsie

Diagnostics and treatment of cardiac amyloidosis. Position paper of the German Cardiac Society (DGK)

Abstract

Systemic forms of amyloidosis that are associated with cardiac involvement are in particular light-chain (AL) and transthyretin (ATTR) amyloidosis, which is caused by deposition of incorrectly folded transthyretin, either as the wild-type (wtATTR) or mutated (mATTR) form. Apart from specific cardiac biomarkers, modern noninvasive imaging procedures, such as cardiovascular magnetic resonance imaging (CMRI) and scintigraphic methods are available today. These imaging procedures not only complement conventional echocardiography but also enable accurate assessment of the extent of cardiac involvement in addition to the diagnosis of cardiac amyloidosis. In addition, invasive endomyocardial biopsy still plays a major

role in histopathological confirmation of the underlying diagnosis and subsequent subtyping of cardiac amyloidosis. The major goal of the diagnostic algorithm illustrated in the present position paper is a definitive and timely diagnosis of the presence of cardiac amyloidosis, to accurately assess the extent of cardiac involvement, to quickly and safely identify the underlying subtype of amyloidosis and to subsequently enable a targeted treatment.

Keywords

Amyloidosis · Myocardium · Magnetic resonance imaging · Scintigraphy · Endomyocardial biopsy

brillen auch nichtfibrilläre amyloidogene TTR-Moleküle sehr wahrscheinlich ein kardiotoxisches Potenzial aufweisen [5].

3.2.3 Pathophysiologie der AA-Amyloidose

Die AA-Amyloidose entsteht durch Ablagerung von AA-Fibrillen, welche aus einem Fragment des Serumamyloid A(SAA)-Proteins entstehen. Im

Gegensatz zur ATTR-Amyloidose sind bei der AA-Amyloidose keine Mutationen bekannt, welche die Fibrillenentstehung begünstigen. Während die AA-Amyloidose sich vorwiegend in der Niere manifestiert, ist eine Herzbeteiligung eher selten. Wichtige Ursachen der AA-Amyloidose sind chronisch entzündliche rheumatische Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis), chronisch

entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), chronische Infektionen (z. B. Tuberkulose) und hereditäre autoinflammatorische Erkrankungen (z. B. familiäres Mittelmeerfieber).

In der Leber kommt es bei manchen Patienten infolge eines chronischen Entzündungszustandes unter dem Einfluss von Interleukin(IL)-1, IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α zu einer erhöhten Produktion des SAA-Proteins, C-reaktiven Proteins (CRP) und anderer Proteine der Akute-Phase-Reaktion. SAA ist an Lipoproteine gekoppelt (HDL_{SAA}) und wird durch HDL-Rezeptoren in die Zelle aufgenommen. Infolge einer limitierten Proteolyse des SAA entsteht das AA-Fragment, welches durch eine Konformationsänderung und durch Interaktionen mit dem „Amyloid-enhancing-Faktor“ (AEF), Serumamyloid P (SAP), Glykosaminoglykanen und anderen Membranproteinen zur Bildung einer Matrix führt, in deren Folge sich die charakteristischen unlöslichen Fibrillen bilden können [6].

3.3 Epidemiologie der kardialen Amyloidosen

Die genauen Prävalenzen und Inzidenzen der kardialen Amyloidosen sind unbekannt und regional sehr unterschiedlich. Ältere Daten legen nahe, dass die Inzidenz der AL-Amyloidose in den USA jährlich etwa 1 pro 100.000 bzw. 2500 bis 5000 neue Fälle beträgt [7]. Genaue Angaben für Deutschland sind derzeit noch nicht verfügbar. Bei ca. 10% der Patienten mit multiplem Myelom tritt eine AL-Amyloidose auf. Zwischen 50 und 70% der Patienten mit AL-Amyloidose zeigen wiederum eine Herzbeteiligung [4], welche für die Morbidität und Mortalität entscheidend ist, da bei Patienten mit unbehandelter kardialer AL-Amyloidose und Herzinsuffizienz die mittlere Überlebenszeit nur etwa 6 Monate beträgt [7]. Bei der AL-Amyloidose konnte durch moderne Behandlungsstrategien die mittlere Überlebensrate auf >5 Jahre verlängert werden [8].

Die wtATTR-Amyloidose betrifft überwiegend das Herz und zeigt eine auffallende männliche Dominanz. Die

Prävalenz steigt mit dem Alter deutlich an: Bis zu 25% der Patienten über 80 Jahre weisen in histopathologischen Untersuchungen Amyloidablagerungen auf [9]. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass eine wtATTR als kausale Ursache bei bis zu 10% der älteren Patienten mit Herzinsuffizienzsymptomatik infrage kommt [10]. In einer Autopsiestudie wurden 109 Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) untersucht, bei denen 19% der Patienten Amyloidablagerungen im linken Ventrikel aufwiesen, was darauf hinweist, dass die wtATTR eine ätiologisch wichtige Rolle auch bei der HFpEF spielen könnte [11].

Im Gegensatz zur wtATTR variieren mATTR-Amyloidosen in ihrer Prävalenz und Organbeteiligung in Abhängigkeit von der Mutation erheblich, wobei neben einer Herzbeteiligung v. a. Polyneuropathien häufig vorkommen. Zu den häufigsten Mutationen gehören die p.Val142Ile-Mutation, die bei 3–4% der afrikanischen Bevölkerung auftritt, und die p.Val50Met-Mutation, die in Nordportugal und Schweden prävalent ist. Die Erfahrungen der Autoren dieses Positionspapieres sprechen dafür, dass der Anteil der mATTR-Amyloidosen unter allen ATTR-Amyloidosen in Deutschland deutlich geringer als 10% ist – und sich somit von anderen europäischen Ländern (teilweise deutlich) unterscheidet.

Genauere Angaben zur Häufigkeit der AA-Amyloidose sind schwierig. Weltweit stellt die AA-Amyloidose möglicherweise sogar die häufigste Amyloidoseform dar, da sie mit einer Vielzahl von chronisch entzündlichen Erkrankungen assoziiert ist. Etwa 10% aller Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) entwickeln eine AA-Amyloidose. In einer finnischen Autopsiestudie an verstorbenen RA-Patienten wurde nach einer systematischen Re-Evaluation des Autopsiematerials die Häufigkeit schließlich mit 30% aller RA-Patienten angegeben [12].

4 Klinische Manifestation

4.1 Klinische und kardiale Manifestation der AL-Amyloidose

Bei der Betrachtung der Gesamtbevölkerung betrifft die AL-Amyloidose v. a. ältere Menschen: Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt ca. 60 Jahre. Die klinische Symptomatik hängt von den betroffenen Organen sowie dem Ausmaß des Organbefalls ab.

Unspezifische Symptome wie Gewichtsverlust, Müdigkeit, Belastungsdyspnoe und Ödeme treten häufig auf [1]. Die für die AL-Amyloidose pathognomonische Makroglossie mit Einkerbungen im Bereich der Zungenwand, die zu Schluckstörungen bis hin zu lebensbedrohlichen Atemproblemen führen kann, als auch eine periorbitale Purpura (die typischerweise schon nach Bagatellverletzungen oder körperlicher Anstrengung auftritt), ist nur bei wenigen Patienten mit AL-Amyloidose nachweisbar [13]. Die am häufigsten betroffenen Organe sind das Herz (71–90%), die Nieren (58–75%), der Gastrointestinaltrakt (22%), das Nervensystem (23%) und die Leber (16–30%) [1, 14]. Auch die Lunge und die Milz können von Amyloidablagerungen betroffen sein. Ein Befall des Weichteilgewebes zeigt sich seltener (bei 10–15% der Erkrankten).

Eine kardiale Mitbeteiligung äußert sich durch Symptome der Herzinsuffizienz (periphere Ödeme, Dyspnoe, Pleuraergüsse) aufgrund einer bestehenden diastolischen und im weiteren Verlauf zusätzlich auftretenden systolischen Funktionsstörung bei meist bestehender hypertropher bzw. restriktiver Kardiomyopathie. Arrhythmien können Schwindel, Synkopen oder einen plötzlichen Herztod verursachen. Die Infiltration des Vorhofs durch Amyloidprotein trägt zur hohen Prävalenz von Vorhofflimmern und zum erhöhten Risiko der Bildung von atrialen Thromben bei dieser Krankheit bei [15]. Zudem kann sich bei der AL-Erkrankung Amyloid innerhalb und/oder um die kleinen Arteriolen des Herzens ablagern, was zur klinischen Symptomatik einer Angina pectoris oder in einigen Fällen auch zum Myokardinfarkt führen kann [16].

Tab. 1 Risikostratifikation mittels Biomarker bei (kardialer) Amyloidose

	NT-proBNP	Troponin T	Differenz aus den freien Leichtketten kappa und lambda (= FLC-diff)	eGFR	Erläuterung des Scores
<i>Majo Clinic Staging System-Staging</i>	≥1800 pg/ml	≥0,025 ng/ml	≥18 mg/dl	–	Jeweils 1 Punkt pro Biomarker und somit insgesamt Score von 0 bis 3 Punkten, der die Einteilung in das Stadium I–IV ermöglicht. Das mittlere Überleben liegt entsprechend in Abhängigkeit vom Stadium bei 94, 40, 14 und 6 Monaten
<i>Staging nach Grogan et al.</i>	>3000 pg/ml	>0,05 ng/l	–	–	Einteilung in 3 Stadien mit 4-Jahres-Überlebensraten von 57, 42 und 18 % in Abhängigkeit davon, ob keiner, einer oder beide Biomarker die angegebenen Konzentrationen überschreiten
<i>Staging nach Gillmore et al.</i>	>3000 ng/l	–	–	<45 ml/min	Einteilung in 3 Stadien nach eGFR und NT-proBNP mit mittleren Lebenserwartungen von 69 (beide Marker normal), 47 (ein Marker pathologisch), und 24 Monaten (beide Marker pathologisch) in den 3 Gruppen

In diesem Zusammenhang wurde mittels Positronenemissionstomographie (PET) bei Patienten mit mikrovaskulärer Amyloidinfiltration eine Abnahme der koronaren Flussreserve festgestellt [17].

Eine Nierenbeteiligung kann sich durch eine Proteinurie sowie das Auftreten eines nephrotischen Syndroms mit peripheren Ödemen, Anasarka, schäumendem Urin oder Urämiezeichen demaskieren. Bei Mitbeteiligung des Gastrointestinaltraktes zeigen sich Symptome wie Verstopfung und Diarrhö (auch im Wechsel), Sodbrennen, Übelkeit und Erbrechen. Es können auch gastrointestinale Blutungen auftreten. Das sog. Schulterpolster-Zeichen ist gekennzeichnet durch Amyloidablagerungen periartikulär, die wie Schulterpolster aussehen [1]. Auch progressive bilaterale und symmetrische Polyarthropathien der Finger, Handgelenke und Knie können durch die AL-Amyloidose verursacht werden [14]. Des Weiteren können Lymphknotenvergrößerungen nachweisbar sein.

Bei Befall des Nervensystems treten gemischt sensomotorische periphere Neuropathien (20 %) mit Taubheitsgefühl, Parästhesien und Schmerzen bis hin zu Paresen sowie autonome Neuropathien (15 %) mit konsekutiver orthostatischer Hypotension auf. Ein Karpaltunnelsyndrom zeigt sich bei etwa 25 % der Erkrankten und kann bereits Jahre vor Diagnosestellung auftreten.

Gerinnungsstörungen wie eine erhöhte Blutungsneigung (z. B. aufgrund eines Faktor-X-Mangels) bzw. eine Hyperkoagulabilität lassen sich ebenfalls bei Patienten mit AL-Amyloidose nachweisen. Vorhoffthromben zeigen sich häufiger bei den Betroffenen bereits vor Erstmanifestation eines Vorhofflimmerns. Bei erhöhter Blutungsneigung ohne nachweisbare Gerinnungsstörung muss eine Mitbeteiligung der Gefäße in Betracht gezogen werden. Die bisher beschriebenen Symptome und klinischen Erscheinungsbilder können sich auch erst im Verlauf der Erkrankung manifestieren [1].

4.2 Verlauf und Prognose der AL-Amyloidose

Die kardiale Amyloidose wird häufig übersehen und die Diagnose aufgrund der Heterogenität der Symptome oft auch erst spät gesichert, was wiederum einen Einfluss auf die Prognose der Patienten hat. In einer Studie mit fast 500 Patienten mit AL-Amyloidose wurde bei 37 % der Erkrankten die Diagnose erst nach ≥1 Jahr gestellt, und ein Drittel der Patienten besuchte 5 Ärzte, bevor die Diagnose gesichert werden konnte [18]. Weitere Faktoren, die die Prognose beeinflussen, sind die Anzahl der betroffenen Organe sowie das Ausmaß des Befalls als auch das Ansprechen auf eine spezifische Therapie.

Zudem ist die Differenzierung einer lokalen von einer systemischen AL-Amyloidose essenziell bei der prognostischen

Einschätzung. Die lokale Amyloidose z. B. mit isoliertem Befall der Haut und Nägel, der Lunge, des Auges sowie des Urogenitaltraktes hat eine gute Prognose. Die Konversion einer lokalen zu einer systemischen Amyloidose ist selten [1]. Die kardiale Mitbeteiligung ist der limitierende Faktor hinsichtlich der Mortalität der AL-Amyloidose und für ca. 75 % der Todesfälle der Erkrankten verantwortlich.

Die Kombination der 3 Biomarker NT-proBNP, Troponin T und der zirkulierenden freien Leichtketten erlaubt eine Risikostratifikation gemäß des „Majo Clinic Staging System“ ([19]; **Tab. 1**). Der NT-proBNP-Wert dient zudem als Verlaufsparemeter zur Beurteilung des Ansprechens einer Therapie bzw. der Progression der Erkrankung. Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass der NT-proBNP-Wert u. a. von der Nierenfunktion abhängig ist und bei gleichzeitigem Vorliegen einer Niereninsuffizienz unabhängig vom kardialen Zustand Schwankungen unterliegen kann.

Bei Ansprechen einer Therapie mit hämatologischer Remission liegt das mittlere Überleben von Patienten mit AL-Amyloidose bei mehr als 5 Jahren. Unbehandelt führt die Erkrankung im Mittel nach 6 bis 12 Monaten zum Tod [14]. Eine frühzeitige Diagnosestellung beeinflusst daher die Überlebensrate wesentlich.

Tab. 2 Hinweise für eine kardiale Amyloidose

An eine kardiale Amyloidose sollte gedacht werden, falls zusätzlich zu einer konzentrischen LV-Wandverdickung (≥ 12 mm) – ohne hypertensive Herzerkrankung – einer der folgenden Punkte vorliegt:

Alter >60 Jahre, Herzinsuffizienzsymptomatik und noch normal große Ventrikel
Niedervoltage bzw. Nachweis eines AV-Blockes im Ruhe-EKG
Nachweis eines Perikardergusses, einer interatrialen Verdickung, einer echoreichen Myokardtextur, einer RV-Wandverdickung bzw. einer Klappenverdickung oder eines „apical sparing“
Pathognomonische Makroglossie mit Einkerbungen im Bereich der Zungenwand
Periorbitale Purpura (typischerweise schon nach Bagatellverletzungen)
Atraumatische Bizepssehnenruptur
Karpaltunnelsyndrom (ggf. sogar beidseits)
Sensomotorische Polyneuropathie, neuropathische Schmerzen unklarer Genese
Spinalkanalstenose
Autonome Dysfunktion wie orthostatische Hypotension und erektile Dysfunktion
Glaskörpertrübungen sowie pathognomonische Pupillenveränderungen

4.3 Klinische und kardiale Manifestation der mATTR- und wtATTR-Amyloidosen

Der Phänotyp der ATTR-Amyloidose als auch das Alter bei Erstmanifestation hängen vom Genotyp, also von der vorhandenen TTR-Mutation ab. Bei einigen Mutationen tritt sowohl eine neurologische als auch kardiale Symptomatik auf, während andere Mutationen entweder zu einem fast ausschließlich neurologischen Erscheinungsbild besonders in jungen Jahren führen oder in seltenen Fällen zu einer isolierten kardialen Erkrankung [20].

Der häufigste Phänotyp besonders bei Patienten mit wtATTR-Amyloidose ist die kardiale Manifestation. Das Amyloid kann alle Strukturen des Herzens infiltrieren und neben der Ventrikel- und Vorhofwand auch das Reizleitungssystem, die Herzklappen und die Koronarien befallen. Somit ist das klinische Spektrum bei kardiovaskulärer Beteiligung weit und reicht von asymptomatischen Verläufen über das Auftreten von Schwindel und Synkopen bis hin zur Entwicklung einer restriktiven Kardiomyopathie und progressiven terminalen Herzinsuffizienz. Die kardialen Biomarker NT-proBNP sowie Troponin T sind häufig erhöht, jedoch nicht so ausgeprägt wie bei Patienten mit AL-Amyloidose [20].

Patienten mit wtATTR-Amyloidose zeigen des Weiteren im Vergleich zu

den Patienten mit anderen Amyloidoseformen eine relativ größere linksventrikuläre Wanddicke [21]. Die wtATTR-Amyloidose zeichnet sich durch einen späten Krankheitsbeginn (meist nach der 7. Lebensdekade) aus und tritt am häufigsten bei Männern auf. Hauptsächlich betroffen ist das Herz bei bis zu 90 % der Betroffenen. Initial zeigen sich unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Leistungsknick und Belastungsdyspnoe als frühe Symptome der Erkrankung [22]. Im Verlauf präsentieren die Erkrankten dann Zeichen der Herzinsuffizienz (87 %) und Herzrhythmusstörungen (65 %) wie z. B. Vorhofflimmern oder AV-Blockierungen, aber auch ventrikuläre Herzrhythmusstörungen [23].

Als primärer extrakardialer Manifestationsort zählt der Karpaltunnel; ein Karpaltunnelsyndrom zeigt sich bei bis zu 70 % der Patienten mit wtATTR-Amyloidose im Mittel 5 bis 7 Jahre vor der kardialen Manifestation. Des Weiteren kann eine Spinalkanalstenose auftreten. Eine atraumatische Bizepssehnenruptur tritt bei ca. 33 % der Betroffenen auf. Befunde wie ein vorhandenes Karpaltunnelsyndrom (besonders bilateral bei Männern), neuropathische Schmerzen unklarer Genese, orthostatische Hypotension und besonders der Nachweis einer unklaren linksventrikulären Wandverdickung nach der 6. Lebensdekade sind richtungsweisend für die Diagnose einer ATTR-Amyloidose (■ Tab. 2).

Besonders der Nachweis einer linksventrikulären Wandverdickung ohne bestehende arterielle Hypertonie sollte bei älteren Männern immer an eine wtATTR-Amyloidose denken lassen [13]. Auch bei Patienten mit kalzifizierender Aortenstenose lässt sich bei bis zu 32 % der männlichen Betroffenen im Alter ≥ 74 Jahre eine ATTR-Amyloidose nachweisen [24]. Das Überleben dieser Patienten nach interventionellem oder operativem Klappenersatz ist deutlich schlechter als bei Patienten ohne Amyloidose [25, 26].

Die klinische Manifestation der mATTR-Amyloidose hängt von der Mutation und anderen Faktoren wie dem Alter bei Diagnosestellung, Vererbungsmuster, Geschlecht des Erkrankten, geografischen Gegebenheiten und der Ethnizität ab [23]. Die kardialen Symptome bei Patienten mit mATTR-Amyloidose sind den Symptomen von Betroffenen mit wtATTR sehr ähnlich, aber die neurologischen Erscheinungsbilder sind ausgeprägter. Die axonale sensomotorische Polyneuropathie ist ein klassisches Symptom der mATTR-Amyloidose. Sie beginnt meist mit einer gestörten Schmerz- und Temperaturempfindlichkeit in der unteren Extremität mit nach proximal aufsteigendem Muster bei Progression der Erkrankung. Im weiteren Verlauf treten ebenfalls Taubheitsgefühl und Kribbeln sowie Muskelschwäche und Gehstörungen auf. Auch das Karpaltunnelsyndrom ist bei Patienten mit mATTR-Amyloidose sehr häufig. Autonome Dysfunktionen wie orthostatische Hypotension und erektile Dysfunktionen als auch Diarrhöen können ebenfalls vermehrt auftreten. Bei bestimmten Mutationen lassen sich auch Glaskörpertrübungen sowie pathognomonische Pupillenveränderungen nachweisen. Ein Befall des zentralen Nervensystems ist selten; leptomeningeale Amyloidosen sind bei einigen seltenen TTR-Mutationen jedoch beschrieben mit einer neurologischen Klinik wie Demenz, Schlaganfall, Ataxie oder spastischer Paralyse.

4.4 Verlauf und Prognose der mATTR- und wtATTR-Amyloidosen

Patienten mit ATTR-Amyloidose haben im Vergleich zu Patienten mit AL-Amyloidose eine statistisch bessere Prognose. Der natürliche individuelle Verlauf der ATTR-Amyloidose ist jedoch aufgrund der multiplen Faktoren, die die Krankheit beeinflussen, sowie der Heterogenität der Genotypen nur schwer zu beurteilen. Insbesondere die Progression der neurologischen Erkrankung sowie der kardialen Manifestation sind die führenden Todesursachen bei Patienten mit ATTR-Amyloidose. Die Einteilung der Polyneuropathie erfolgt in 3 Stadien: frei gehfähig (Stadium I), auf eine Gehhilfe angewiesen (Stadium II) und Rollstuhl-gebunden (Stadium III).

Genauere Angaben zur Prognose der Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose sind schwierig und vom jeweiligen Ausgangszustand sowie der betrachteten Population abhängig. So legen die Ergebnisse der „Transthyretin Amyloid Outcome Survey“ (THAOS)-Untersuchung, die sich auf ATTR-Patienten in den USA fokussierte, für Patienten mit wtATTR eine Mortalitätsrate von >30% innerhalb von 2 Jahren nahe, während für die mATTR der Form p.Val142Ile sogar eine Mortalitätsrate von >40% innerhalb von 2 Jahren registriert wurde [27]. Die „Transthyretin Amyloid Cohort“-Studie (TRACS) zeigte ebenfalls einen deutlichen Unterschied in der Sterblichkeit bei Patienten mit wtATTR und mATTR (p.Val142Ile) (22% vs. 79% nach einer Beobachtungsdauer von ~15 Monaten) [28]. Unbehandelt sank alle 6 Monate die 6-min-Gehstrecke um ~26 m, das NT-proBNP stieg um 1816 pg/ml, und die linksventrikuläre Pumpfunktion verschlechterte sich um 3,2%. Allerdings war die Zahl der in dieser Studie untersuchten Patienten ($n=29$) sehr gering. Einer etwas größeren Studie zufolge liegt die mediane Lebenserwartung der wtATTR bei 47 Monaten (nach Diagnosestellung) und die Mortalitätsrate bei 64% nach 5 Jahren [29].

4.5 Klinische und kardiale Manifestation der AA-Amyloidose

Da bei der AA-Amyloidose primär eine renale Beteiligung vorliegt, manifestiert sie sich in der Regel in Form einer Niereninsuffizienz, häufig mit Proteinurie, wobei zum Zeitpunkt des Auftretens klinischer Symptome meist bereits eine manifeste, fortgeschrittene Organmanifestation vorliegt. In früheren Krankheitsstadien ist nur ein histologischer Nachweis möglich. Eine gastrointestinale Beteiligung kann häufig ebenfalls nachgewiesen werden, diese bleibt jedoch lange asymptomatisch. Im Verlauf ist das Auftreten von Diarrhöen, gastrointestinalen Blutungen und Malabsorptionsstörungen möglich. Eine Leber-, Milz- und Nebennierenbeteiligung lässt sich zwar histologisch häufig nachweisen, manifestiert sich aber über eine lange Zeit nicht klinisch. Eine kardiale Beteiligung bei AA-Amyloidose gilt als selten und untypisch (<10%) [30, 31]; lediglich eine Studie konnte in einer Langzeitbeobachtung bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen eine höhere Fallzahl nachweisen (26%) [32]. Da bisher lediglich Fallberichte über die kardiale AA-Amyloidose vorliegen, ist wenig über klinische und morphologische Details bekannt.

4.6 Verlauf und Prognose der AA-Amyloidose

Das mittlere 5-Jahres-Überleben liegt in den meisten Studien bei ca. 40%, in einer Studie wurde eine mittlere Überlebensdauer nach Erstdiagnose von ca. 11 Jahren ermittelt [31]. Es sei jedoch auf die Verbesserungen in der Therapie der jeweiligen Grunderkrankung hingewiesen, welche in Zukunft einen positiven Einfluss haben dürfte. Prädiktoren für ein schlechtes Outcome sind u. a. erhöhte SAA-Konzentrationen, eine deutlich reduzierte Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie eine kardiale Beteiligung [32]. Einer Studie zufolge beträgt die mittlere Überlebensrate ~6 Jahre bei Patienten ohne Herzbeteiligung und ~2 Jahre bei Patienten mit einer Herzbeteiligung [33].

5 Untersuchungen bei kardialer Amyloidose

5.1 Basislabordiagnostik

Die Labordiagnostik kann bei allen Formen der Amyloidose dazu beitragen, Organmanifestationen und deren Ausmaß zu evaluieren. Die Bestimmung der **Transaminasen, Gamma-GT, AP und Bilirubin** zur Beurteilung der Leberfunktion ist obligat und kann Hinweis auf eine Leberbeteiligung oder eine kardiale Beteiligung mit Rechtsherzinsuffizienz und Stauung sein. **Gesamteiweiß und Albumin** sollten bestimmt werden. Da die Niere bei mehreren Amyloidoseformen betroffen sein kann, sind **Kreatinin, Harnstoff und die berechnete eGFR** zu bestimmen. Die Quantifizierung der Proteinurie und der Albuminurie im 24-h-Sammelurin ist ebenfalls sinnvoll und ein diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer renalen Beteiligung bei AL- und AA-Amyloidose. **Differenzialblutbild, CRP, Elektrolyte und Gerinnung (INR, PTT)** sollten ebenfalls bei Patienten mit Amyloidose bestimmt werden. Bei AA-Amyloidose stellt SAA den wichtigsten Verlaufs- und Aktivitätsparameter dar.

5.2 Spezielle kardiale Biomarker

Die kardialen Biomarker **Troponin T und NT-proBNP** sind bei allen Amyloidoseformen Bestandteil der diagnostischen Kriterien für das Vorliegen einer kardialen Beteiligung. Normwertige Biomarker schließen eine relevante kardiale Beteiligung nahezu aus, erhöhte Biomarker können auf eine kardiale Beteiligung hindeuten, sind aber nicht spezifisch und müssen im Zusammenhang mit bildgebenden Modalitäten interpretiert werden. Zudem dienen Biomarker der Risikostratifizierung in verschiedenen Staging-Systemen (■ Tab. 1; [34, 35]).

Einzelne Arbeiten konnten auch für **Transthyretin (Präalbumin)** als Serummarker einen prognostischen Wert bei der wtATTR-Amyloidose belegen, wobei niedrige Transthyretin-Spiegel im Serum zum Zeitpunkt der Erstdiagnose prognostisch ungünstig sind [36]. Für die Abschätzung des Ausmaßes der

kardialen Beteiligung bei der AL-Amyloidose ist in erster Linie die bereits erwähnte Mayo-Klassifikation entscheidend (basierend auf Troponin T, NT-proBNP sowie der **Differenz aus den freien Leichtketten kappa und lambda** (FLC-diff)) [19].

5.3 Spezielle Labordiagnostik bei Verdacht auf AL-Amyloidose

Besteht der Verdacht auf eine Leichtkettenamyloidose sind zusätzliche Laboruntersuchungen notwendig. Zunächst erfolgen eine Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten sowie eine Immunfixationselektrophorese in Serum und Urin. Lässt sich keine monoklonale Gammopathie nachweisen, ist eine AL-Amyloidose unwahrscheinlich [37]; wird hingegen eine Gammopathie nachgewiesen, empfehlen sich die quantitative Bestimmung der freien Leichtketten kappa und lambda im Serum sowie die Berechnung des Quotienten und der Differenz. Ein Kappa-lambda-Verhältnis von $<0,26$ spricht für eine monoklonale Lambda-Gammopathie, während ein Kappa-lambda-Verhältnis von $>1,65$ eher auf eine monoklonale Kappa-Gammopathie hinweist. Zusätzlich sollten eine Quantifizierung der Albumin- und Proteinausscheidung sowie der freien Leichtkettenausscheidung im 24-h-Sammelurin erfolgen, wobei eine Proteinurie von >500 mg pro Tag (hauptsächlich Albumin) eine renale Beteiligung nahelegt. Die freien Leichtketten (einschließlich des Quotienten und der Differenz) dienen im Verlauf auch zur Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie.

5.4 Elektrokardiographie (Ruhe-EKG und LZ-EKG)

Das 12-Kanal-Ruhe-EKG gehört zu jeder kardiologischen Abklärung bei Patienten mit Verdacht auf kardiale Amyloidose sowie zu jeder Vorstellung im Verlauf. Klassische EKG-Veränderungen wie **Niedervoltage** treten nur bei höchstens der Hälfte der Patienten auf. Die Niedervoltage steht im Kontrast zur linksventrikulären Wandverdickung, welche nicht auf der Hypertrophie der Kardiomyozyten beruht, sondern durch Amyloidabla-

gerungen im Extrazellulärraum bedingt ist. Die Niedervoltage ist in Frühstadien meist nicht nachweisbar und unspezifisch. Eine echte Niedervoltage (QRS $<0,5$ mV in Extremitätenableitungen und <1 mV in Brustwandableitungen) tritt bei der kardialen Amyloidose in 50 % (AL) bzw. 30 % (ATTR) auf [38].

Des Weiteren kommt es bei der kardialen Amyloidose oft zu einer **QT-Zeit-Verlängerung**. So hat bei Patienten mit linksventrikulärer Wandverdickung eine QTc-Zeit-Verlängerung von >440 ms bei gleichzeitigem Vorliegen eines Sokolow-Lyon-Index von $<1,5$ mV (einer kleineren Studie zufolge) eine Sensitivität von 85 % und eine Spezifität von 100 % zur Erkennung einer kardialen Amyloidose [39]. Weitere EKG-Zeichen umfassen Pseudo-Infarkt-Konstellationen und QRS-Verbreiterungen.

In Anbetracht der modernen nichtinvasiven Bildgebungsverfahren, die sowohl eine sensitivere als auch spezifischere Diagnose einer kardialen Amyloidose ermöglichen, spielt das Ruhe-EKG eine untergeordnete Rolle.

Bei Patienten mit kardialer Amyloidose besteht eine prinzipielle Indikation für eine Langzeit-EKG-Untersuchung bei Diagnosestellung. Sollten zudem Symptome wie Schwindel, Synkopen und Palpitationen vorliegen, sollte eine (erneute) Langzeit-EKG-Untersuchung durchgeführt werden. **AV-Blockierungen und Bradykardien** stellen eine eher häufige Komplikation einer kardialen Amyloidose dar, die zur Schrittmacher- oder ICD-Implantation (in Abhängigkeit vom Ausmaß der kardialen Beteiligung) führt. Neben dem AV-Block ist auch die Detektion von (asymptomatischen) **Vorhofflimmerepisoden** wichtig. Vorhofflimmern wurde bei 5–18 % der Patienten mit mATTR- und bei 27–62 % mit wtATTR-Amyloidose beschrieben [40] mit der Indikation für eine orale Antikoagulation. Die Bedeutung von ventrikulären Arrhythmien wird hingegen kontrovers diskutiert (s. hierzu Abschn. 6.6).

5.5 Kipptischuntersuchung

Die Kipptischuntersuchung wird heute selten durchgeführt und ist für Patienten mit kardialer Amyloidose oft nicht ver-

fugbar. Bei kardialer Amyloidose kommt es zu einer **orthostatischen Hypotension bei (sekundärer) autonomer Dysfunktion**. Der Kipptisch spielt bei der Abklärung von orthostatischer Dysfunktion eine umschriebene Rolle [41]. In der Konsequenz sollten antihypertensive Medikamente und Diuretika im Einzelfall reduziert werden. Allerdings sollte immer zunächst ein Langzeit-EKG (ggf. auch die Implantation eines Event-Recorders) zum Ausschluss von brady- oder tachykarden Rhythmusstörungen durchgeführt werden.

5.6 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die primäre und am besten verfügbare bildgebende kardiologische Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf kardiale Amyloidose. Sie ist kostengünstig, universell verfügbar, strahlungsfrei und hat keine Kontraindikationen. Sie kann auch im Rahmen einer familiären Abklärung einfach durchgeführt werden.

Die kardiale Amyloidose imponiert häufig im Spätstadium als restriktive Kardiomyopathie mit entsprechender biatrialer Dilatation, diastolischer Funktionsstörung und LV-Wandverdickung (zumeist mit einem echoreichen septalen Myokard in Form eines „granular sparkling“-Phänomens). In Frühstadien ist oft noch keine Wandverdickung zu erkennen. Auch bei asymptomatischen Mutationsträgern sollte regelmäßig (alle 1 bis 2 Jahre) eine echokardiographische Kontrolluntersuchung durchgeführt werden.

Neben der quantitativen Beschreibung der Wandverdickung ist die Beurteilung der Größe des linken Vorhofs (biplane Volumetrie und Indizierung auf die Körperoberfläche; LA-Volumen-Index) sowie bei Bestimmung der diastolischen Funktion des linken Herzens wichtig. Neben der Vorhofvergrößerung werden auch atriale Amyloidablagerungen beschrieben (Verdickung der Vorhofwände), die zusätzlich das Risiko für Vorhofflimmern erhöhen. Neben dem transmitralen E/A-Verhältnis muss immer eine Gewebedopplermessung in den basalen Segmenten des LV lateral und septal erfolgen. Neben dem

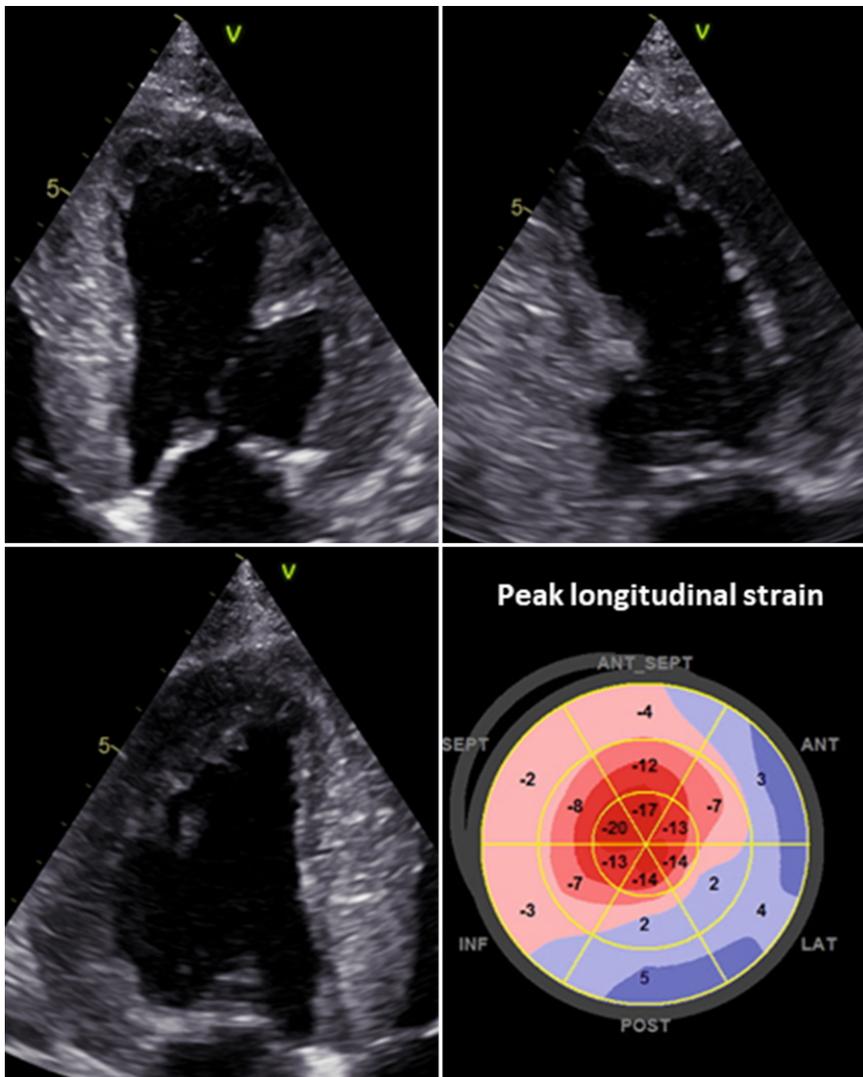


Abb. 1 ▲ Transthorakale Echokardiographie mit Messung des longitudinalen Strain und Nachweis eines charakteristischen Apical-sparing-Phänomens bei einem Patienten mit kardialer Amyloidose

E/E'-Verhältnis gelingt es oft sehr gut, den Pulmonalvenenfluss in der rechten oberen Pulmonalvene darzustellen. Für Verlaufsuntersuchungen (unter Therapie) sollten diese Parameter regelmäßig erfasst werden.

Die kardiale Amyloidose zeigt oft auch einen geringen Perikarderguss, der in den meisten Fällen nicht hämodynamisch relevant ist. In der subkostalen Ebene sollte bei jeder Echountersuchung dargestellt werden, ob das rechte Atrium komprimiert ist. Nur in seltenen Fällen kommt es bei einer kardialen Amyloidose zu einer Perikardtampnade [42]. Zu den Komplikationen der kardialen Amyloidose gehören neben der Wandverdickung und der diastolischen Funktionsstörung

auch die Mitralklappeninsuffizienz und die postkapilläre pulmonale Hypertonie.

Die LV-EF ist in frühen Stadien oft nur gering reduziert. Die Bestimmung der LV-EF ist bei kardialer Amyloidose ohne Kenntnis der Volumina und des Schlagvolumens kein verlässlicher Parameter zur Beurteilung der systolischen LV-Funktion; es kann eine Low-output-Hämodynamik trotz normaler LV-EF vorliegen. Die LV-EF ist v. a. ein Parameter der radialen Myokardfunktion und erlaubt nur eine geringe Aussage über die longitudinale Verkürzung.

Die Speckle-Tracking-Echokardiographie („deformation imaging“) ist eine neuere Technik, die bei allen Patienten mit Verdacht auf kardiale Amyloidose

zum Einsatz kommen sollte und auch in den aktuellen europäischen Leitlinien empfohlen wird [43, 44]. Die „Deformation“ ist definiert als die prozentuale Verkürzung eines myokardialen Segments in Bezug auf die Ausgangslänge. Im 2-D-Bild werden einzelne „Speckles“ (charakteristische Bildpunkte) von Bild zu Bild nachverfolgt („Tracking“). Aus der Bewegung der „Speckles“ in einer Systole kann die Deformation (also die prozentuale Annäherung benachbarter Bildpunkte in einer Systole) berechnet werden. Neben der Beurteilung des globalen Strains („global longitudinal strain“ [GLS]) kann auch die regionale Myokardfunktion mit geringerer Intra- und Inter-Observer-Variabilität beurteilt werden.

Bei Patienten mit kardialer Amyloidose gelingt zumeist die Bestimmung der longitudinalen systolischen Funktion in allen Myokardsegmenten (GLS). Diese Patienten weisen zudem typischerweise das Phänomen des „apical sparing“ auf: Dieses typische Muster zeigt eine Störung des longitudinalen Strain in den basalen Segmenten mit nahezu normaler longitudinaler Funktion der apikalen Segmente (Abb. 1). „Apical sparing“ ist sehr spezifisch und sensitiv (Sensitivität von 93 % und Spezifität von 82 % in der Abgrenzung zu Kontrollen und Patienten mit anderen Formen der LV-Wandverdickung) [45]. Es korreliert mit dem Narbenausmaß in der Herz-MRT-Bildgebung und ist zudem prognostisch bedeutsam [46], kann jedoch nicht sicher zwischen den unterschiedlichen Subformen der kardialen Amyloidose differenzieren [47].

Eine wichtige Differenzialdiagnose der kardialen Amyloidose ist die häufigere, klassische hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) – häufig bedingt durch Sarkomerproteinmutationen, bei der ein SAM-Phänomen oder eine intraventrikuläre Obstruktion nicht selten nachweisbar sind. Daher sollte bei unklarer LV-Wandverdickung immer ein Valsalva-Manöver durchgeführt werden, um eine dynamische Ausflusstraktobstruktion auszuschließen. Weitere Differenzialdiagnosen zur Amyloidose sind die hypertensive Herzerkrankung, andere Speicherkrankheiten wie die Glykogenose, die Hämochromatose

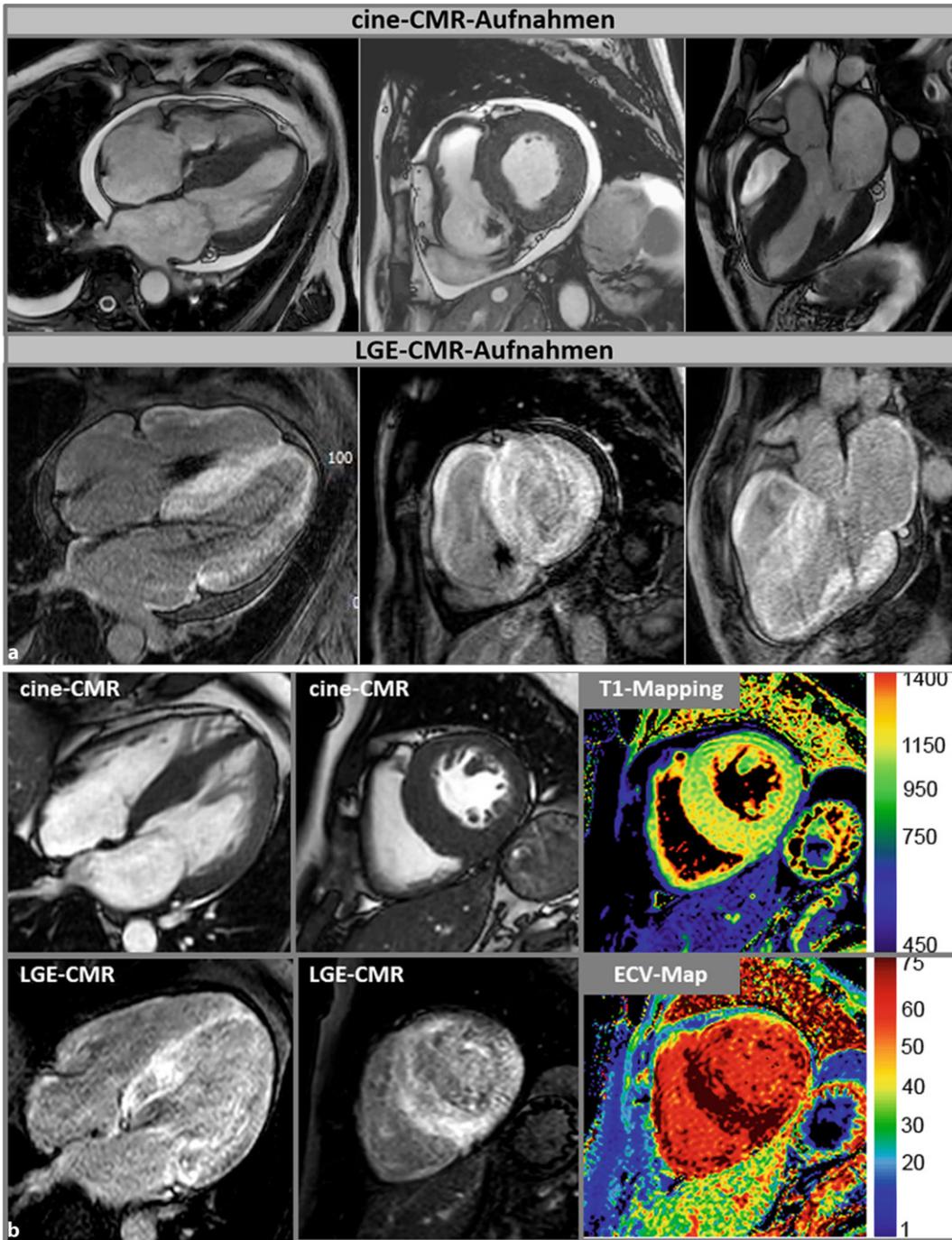


Abb. 2 ◀ **a** Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)-Aufnahmen eines Patienten mit kardialer Amyloidose und DDD-Schrittmacher. In der oberen Reihe sind cine-Aufnahmen im 4-Kammer-Blick, in der kurzen Achse und im 3-Kammer-Blick zu erkennen. In der unteren Reihe sind die korrespondierenden Kontrastaufnahmen („late gadolinium enhancement“ [LGE]) abgebildet mit Nachweis einer diffuse Kontrastmittelanreicherung in praktisch allen Herzhöhlen und Myokardabschnitten. **b** Zusätzlich zu den cine- und LGE-Aufnahmen sind in der rechten Spalte noch native T1-Mapping- und ECV („extracellular volume fraction“)-Aufnahmen zu sehen. Vor allem im basalen Septum wurden mit T1 (nativ) = 1300 ms und ECV = 70 % deutlich erhöhte und für eine kardiale Amyloidose charakteristische Werte gemessen

oder der Morbus Fabry, bei dem es oft zu einer Wandverdickung mit prominenten Papillarmuskeln kommt, wobei jedoch eine Papillarmuskelbeteiligung auch bei der kardialen Amyloidose auftreten kann. Differenzialdiagnostisch kann hier jeweils das Speckle-Tracking-basierte Strain-Imaging weiterhelfen und das Vorliegen eines „apical sparing“ auf eine kardiale Amyloidose hinweisen.

Vor allem ältere Patienten mit kardialer wtATTR-Amyloidose haben oft weitere kardiale Pathologien, die im Echo abgeklärt werden müssen. Hierbei steht die Aortenklappenstenose im Vordergrund. Bei Koinzidenz von kardialer Amyloidose und Aortenklappenstenose liegt oft eine „paradoxical low-flow low-gradient“-Aortenklappenstenose vor, die oft schwer zu diagnostizieren ist, wenn man nur über den Druckgradienten klassifiziert.

Diese kann nur sicher diagnostiziert werden, wenn auch die Kontinuitätsmethode angewandt und der Schlagvolumenindex bestimmt wird.

Die kardiale Amyloidose ist mit vermehrtem Auftreten von intrakardialen Thromben vergesellschaftet. Zum Ausschluss intraventrikulärer Thromben ist neben der Herz-MRT-Bildgebung auch die Kontrastmittelechokardiographie sinnvoll [48]. Neben der transthorax-

kalen Echokardiographie ist auch die transösophageale Echokardiographie eine wichtige Untersuchungsmethode vor Rhythmisierung bei Vorhofflimmern.

5.7 Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie (CMR) hat in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung bei der Diagnose der Amyloidose und ihrer Abgrenzung von anderweitigen Kardiomyopathien gewonnen. Dabei kommen insbesondere 3 Stärken der Methode zur Geltung:

- die exakte Analyse der Herzfunktion und -anatomie,
- die Erfassung der Myokardinfiltration mit späten Kontrastmittelaufnahmen („late gadolinium enhancement“ [LGE]),
- die Erkennung einer diffusen Veränderung des myokardialen Extrazellulärraums mit Mapping-Techniken.

CMR-basierte Analyse der Anatomie.

Die Erfassung der globalen Funktion, Wandbewegung, Muskelmasse, Wanddicke, Vorhofgröße und des interatrialen Septums gehört zu jeder CMR-Routineuntersuchung. Damit lassen sich die erhöhte Muskelmasse, deutliche Verdickung des Myokards, Vergrößerung beider Vorhöfe sowie Verdickung des interatrialen Septums sicher in nahezu allen Patienten erkennen. Ein Vorteil gegenüber der Echokardiographie ist die etwas größere Genauigkeit insbesondere bei schlecht schallbaren Patienten, die bessere Abgrenzung von Trabekeln und Papillarmuskeln, die deutlich schärfere und kontrastreichere Epikardabgrenzung sowie die vollständige Darstellung beider Vorhöfe. Globale und regionale Strain-Analysen können mit dem Feature-Tracking-Verfahren anhand der Standardaufnahmen durchgeführt werden [49]. Jenseits der verbesserten Darstellung selbst bietet die CMR jedoch hinsichtlich der rein anatomischen Visualisierung oder Funktionsauswertung keine diagnostischen Vorteile.

Erfassung einer Infiltration durch kontrastmittelverstärkte CMR-Aufnahmen.

Das vergrößerte interstitielle Volumen bei Amyloidose führt zu einem entsprechend vergrößerten Verteilungsvolumen für die in der CMR gebräuchlichen extrazellulären Gadolinium-haltigen Kontrastmittel (KM) [50, 51]. Damit reichern sich wenige Minuten nach KM-Gabe alle infiltrierten Myokardabschnitte an und grenzen sich von nicht oder weniger befallenen Herzabschnitten ab. Die Diagnose ist erschwert, wenn der Myokardbefall ausgeprägt und recht homogen ist, da mit dem LGE-Verfahren insbesondere regionale Unterschiede gut dargestellt werden können, globale Veränderungen sich jedoch pseudonormalisieren können. Eine frühe Beobachtung war daher, dass sich bei Amyloidose die Signalintensitäten in Blut und Myokard rasch angleichen und so der sonst übliche Kontrast zwischen Blut und Myokard verschwindet. Eine derartige Schwierigkeit, bei der KM-Untersuchung die üblichen Kontraste zu erreichen, ist ein eindeutiger Hinweis für das Vorliegen einer ausgeprägten Amyloidose. In nahezu allen Fällen ist jedoch nicht der ganze Herzmuskel gleich befallen, sodass auch mit dem LGE-Verfahren regionale Unterschiede mit Betonung der basalen und subendokardialen Abschnitte erfasst werden können. Dabei ist das LGE nicht wie bei Myokardinfarkten auf typische Gefäßterritorien beschränkt oder scharf abgrenzbar. Oft zeigen sich diffuse und z. T. transmurale Veränderungen (▣ **Abb. 2a**). Sowohl der rechte Ventrikel als auch die Vorhofwände können mitbefallen sein. Diese typischen und spezifischen LGE-Muster erlauben eine eindeutige Erkennung einer kardialen Amyloidose mit Sensitivitäten von ~90 % und Spezifitäten von ~90 % [52, 53].

Mit dem LGE-Verfahren bietet die CMR somit eine Methode, die einen direkten Blick in das Myokard ermöglicht und damit auch kardiale Beteiligungen erkennt, bei denen die Herzfunktion nicht messbar beeinträchtigt ist oder bei denen die Wanddicken noch in normalen oder anderweitig erklärbaren Größenordnungen sind. Zudem ist das Vorliegen insbesondere von globalem oder transmuralem LGE mit einer hochgradig negativen Prognose verbunden (HR 2,93–5,4) und geht über die pro-

gnostische Wertigkeit anderer Marker (z. B. NT-proBNP oder LV-EF) hinaus [54, 55].

Ein vielfach genanntes Problem ist die Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die oft vertretene Ansicht, dass diese KM bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR <30) nicht gegeben werden dürften, wurde in jüngster Zeit relativiert. Bei Nutzung von zyklischen Gadoliniumchelaten ist eine Anwendung auch bei eingeschränkter Nierenfunktion nach vorheriger genauer Indikationsstellung und Aufklärung in der Regel möglich. Es sollte jedoch immer die kleinstmögliche Dosis (z. B. 0,0075–0,01 mmol/kg Körpergewicht) angestrebt werden.

Die Erkennung einer diffusen Veränderung des Extrazellulärraums mit Mapping-Techniken.

Mit neuen Verfahren kann die Magnetisierung des Herzmuskels direkt gemessen werden („Mapping“). Mapping-Verfahren benötigen keine regionalen Unterschiede, sondern zeigen diffuse Abnormalitäten durch Veränderung der Absolutwerte [56]. Natives T1-Mapping kommt ohne Kontrastmittel aus und bietet ein quantitatives Maß für die Schwere der Erkrankung an. Mit dem nativen T1-Mapping kann die kardiale Amyloidose ebenso genau erfasst werden wie mit den KM-gestützten Verfahren und zeigt bei kardialer Amyloidose deutlich höhere Werte als bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, bei denen ebenfalls ein Anstieg im Vergleich zu Herzgesunden oder Hypertonikern zu messen ist [57–59]. Patienten mit AL-Amyloidose haben zumeist ausgeprägtere Veränderungen als Patienten mit ATTR-Amyloidose (▣ **Abb. 2b**). Dabei ist der Anstieg der T1-Zeit für jeden Subtyp mit der Menge der Amyloidablagerungen korreliert. Da T1-Normwerte geräte- und protokollabhängig gewisse Variationen aufweisen können, sollte jedes MRT-Zentrum – unter Einhaltung der entsprechenden Empfehlungen der Fachgesellschaften [60] – seine eigenen Normwerte definieren.

Für beide Amyloidsubtypen ist die Höhe der nativen T1-Zeit eng mit der Prognose verknüpft. Die Bedeutung

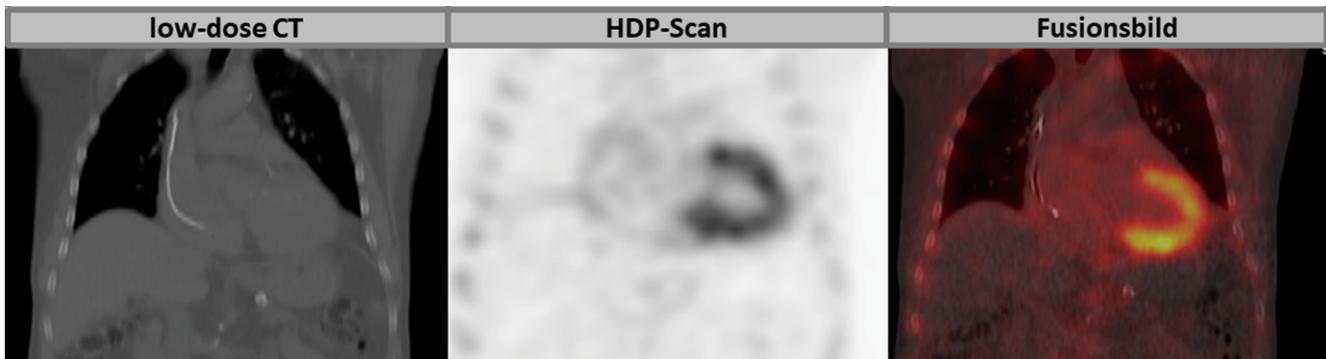


Abb. 3 ▲ Beispiel für eine szintigraphische ^{99m}Tc -HDP(Hydroxymethylendiphosphonat)-Aufnahme bei einem Patienten mit kardialer Amyloidose. Im *mittleren Bild* ist die Anreicherung des HDP-Tracers im Myokard (bei nur geringer Anreicherung im Skelettsystem) durch das *dunkle Signal* deutlich zu erkennen (Perugini-Klassifikation II–III)

möglicher Unterschiede zwischen nativer T1-Zeit, die Veränderungen des interzellulären und interstitiellen Raums anzeigt, und dem extrazellulären Volumen (ECV), das durch T1-Mapping vor und nach KM-Gabe bestimmt wird und eine stärkere Betonung des extrazellulären Raums hat, ist bisher noch nicht abschließend geklärt [61, 62]. Die höheren ECV-Werte bei ATTR im Vergleich zu AL weisen aber auf pathophysiologische Unterschiede auf zellulärer Ebene zwischen verschiedenen Typen der Amyloidose hin. Im direkten Vergleich der Hazard-Ratio-Werte zwischen ECV, LGE und szintigraphischen Verfahren (die auf dem Einsatz von Technetium [^{99m}Tc]-Phosphaten beruhen) sind anhand der bisherigen Daten T1 und ECV sowohl dem LGE als auch der Szintigraphie prognostisch überlegen [61]. Allerdings handelt es sich bisher um relativ kleine monozentrische Studien mit relativ kurzer Beobachtungszeit.

Während z. B. szintigraphische Verfahren lediglich die Diagnose einer Amyloidose ermöglichen, bietet die CMR den großen Vorteil, dass unterschiedliche Ätiologien, die zu einer LV-Wandverdickung bzw. -Hypertrophie führen können, gleichzeitig abgeklärt werden können und die genaue zugrunde liegende Ursache auch im Falle einer nicht Amyloidose-assoziierten LV-Wandverdickung in der Regel richtig zugeordnet werden kann. Daher wird in den aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien der ESC die Durchführung einer CMR-Untersuchung zur Gewebecharakterisierung bei Patienten mit Herzinsuffizienzsym-

ptomatik entsprechend empfohlen (I/C) [44].

Zusammenfassend bietet die CMR sowohl im Rahmen klassischer Methoden (LGE) als auch durch die Erweiterung auf die neuen Mapping-Verfahren eine unverzichtbare Methode zur Erkennung einer kardialen Amyloidose und sollte bei unklarer linksventrikulärer Hypertrophie frühzeitig eingesetzt werden.

5.8 Nuklearmedizinische Verfahren

Nuklearmedizinische Ansätze für die nichtinvasive Diagnose einer kardialen Amyloidose beruhen derzeit primär auf szintigraphischen und Positronenemissionstomographie (PET)-basierten Verfahren. Eine ausführliche Diskussion der bisherigen Daten zu den szintigraphischen Verfahren ist im Anhang (Zusatzmaterial Online: Anhang 1 Szintigraphische Verfahren) zu finden.

Szintigraphische Verfahren zur Diagnostik der kardialen Amyloidose. Bisherige szintigraphische Verfahren beruhen auf dem Einsatz von Radionukliden, die auf ^{99m}Tc -Phosphaten basieren.

Die ^{99m}Tc -Phosphate, die sich derzeit in klinischer Anwendung für die kardiale Amyloidosedagnostik befinden, umfassen das ^{99m}Tc -DPD (3,3-Diphosphono-1,2-propanodicarboxylat), das ^{99m}Tc -HDP (Hydroxymethylendiphosphonat) sowie das ^{99m}Tc -PYP (Pyrophosphat) [63–65]. Der genaue Mechanismus, der zur gesteigerten Affinität dieser Radionuklide gegenüber Amyloidablagerungen im Herzen führt,

ist bisher im Detail nicht geklärt. Auch der genaue Grund für die etwas höhere Affinität dieser Radionuklide gegenüber myokardialen ATTR-Ablagerungen im Vergleich zu AL-Ablagerungen ist bisher unklar, wobei ein Zusammenhang zum höheren Kalziumgehalt im Falle der ATTR-Amyloidose vermutet wird.

Die applizierte Radionuklidmenge bzw. Gesamtprozedur führt zu einer durchschnittlichen Strahlenbelastung von ca. 5–8 mSv pro Person und Untersuchung. Die Gesamtuntersuchungsdauer bzw. -aufenthaltsdauer für den Patienten von der ersten Injektion bis zur letzten Aufnahme beträgt je nach Protokoll bis zu 4 h (■ Abb. 3). Vorteile der Szintigraphie sind v. a. die breitere Verfügbarkeit im Vergleich zur CMR sowie die relative Unabhängigkeit der Bildqualität von patientenindividuellen Faktoren.

Im Rahmen von ersten monozentrischen als auch multizentrischen Studien (mit wiederum relevanten methodischen Limitationen) wurde ein Herz (H) zur kontralateralen Lungenhälfte (CL)-Verhältnis $\geq 1,5$ (1 h nach Radionuklidapplikation) bzw. $\geq 1,3$ (3 h nach Radionuklidapplikation) als signifikanter Hinweis für das Vorliegen einer kardialen ATTR-Amyloidose identifiziert (mit einer Sensitivität von ~90% und einer Spezifität von ebenfalls ~90% – in Abhängigkeit vom definierten Diagnose-„cut-off“) [66, 67]. Während für die kardiale AL-Amyloidose (in ersten, relativ kleinen Untersuchungsgruppen) ein H/CL-Verhältnis von 1,2 bestimmt wurde, betrug dieses Verhältnis für die

ATTR-Amyloidose 1,7–1,8 [63]. Hierbei wurde jedoch bei relativ großen Zielregionen (ROIs von ca. 40 cm²) nicht berücksichtigt, dass die Myokardmasse bei den untersuchten Patienten mit ATTR-Amyloidose deutlicher größer war als bei der AL-Amyloidose – zumal auch noch eine signifikante Korrelation zwischen dem H/CL-Verhältnis und der Myokardmasse registriert wurde. Bei fehlender Berücksichtigung dieses wichtigen Aspekts (z. B. durch Indexierung des H/CL-Verhältnisses mit der Myokardmasse) ist anhand der bisherigen Studien eine valide Aussage zur möglichen Differenzierung einer kardialen ATTR-Amyloidose von einer AL-Amyloidose mittels reiner Anwendung von ^{99m}Tc-Phosphaten nicht möglich.

Während z. B. eine CMR-basierte Bestimmung des myokardialen Extrazellulärvolumens (ECV) bei Patienten mit kardialer Amyloidose eine exakte quantitative Erfassung des Amyloidausmaßes (inklusive der Abgrenzung unterschiedlicher Schweregrade bzw. der Überwachung einer zeitlichen Progression) ermöglicht, ist dies mit dem semiquantitativen szintigraphischen Perugini-Score in dieser Form nicht möglich [68]. Zudem legen erste größere Studien mit einem unmittelbaren Vergleich von szintigraphischen ^{99m}Tc-DPD-Aufnahmen mit einer CMR-basierten Bestimmung des ECV bei denselben Patienten nahe, dass eine prognostische Bedeutung für den präziseren CMR-basierten ECV-Wert – jedoch nicht für den semiquantitativen szintigraphischen Perugini-Score – vorliegt [61].

Positronenemissionstomographie-(PET)-Verfahren zur Diagnostik der kardialen Amyloidose. Belastbare Aussagen zur Anwendung der vielversprechenden Positronenemissionstomographie (PET) für die Diagnose der kardialen Amyloidose sind aufgrund der begrenzten Anzahl von (zumeist retrospektiven) Studien mit jeweils sehr kleinen Fallzahlen bisher nicht möglich [69]. Prinzipiell ermöglicht das PET-Verfahren im Vergleich zu den vorhergenannten SPECT-Verfahren eine genauere Quantifizierung der Radionuklidverteilung.

In bisherigen PET-Studien wurden u. a. die folgenden Radionuklide eingesetzt: ¹¹C Pittsburgh Compound (PIB), ¹⁸F-Florbetaben und ¹⁸F-Florbetapir [70–72]. Diese Radionuklide wurden primär zur Detektion von β -Amyloid-Plaques im Gehirn von Alzheimer-Patienten entwickelt und scheinen sowohl eine Detektion von ATTR- als auch AL-Ablagerungen im Herzen zu ermöglichen. Eine offizielle Zulassung dieser Radionuklide für die Diagnose einer „kardialen“ Amyloidose existiert bisher nicht (bisher nur Off-label-Einsatz). Während ¹⁸F-basierte Radionuklide eine verhältnismäßig lange Halbwertszeit von >100 min aufweisen und daher nicht zwangsläufig vor Ort hergestellt werden müssen, weist PIB eine relativ kurze Halbwertszeit auf und muss daher nach der Herstellung rasch zum Einsatz kommen. Die durchschnittliche Strahlenbelastung bei diesem PET-Verfahren liegt bei 5–7 mSv pro Patient und Untersuchung [73].

Für diese Radionuklide wurden in bisherigen monozentrischen Studien mit kleinen Fallzahlen und methodischen Limitationen diagnostische Sensitivitäten von 87–100 % und Spezifitäten von 83–100 % für die Diagnose einer kardialen Amyloidose ermittelt [69]. Aufgrund von eindeutigen Einzelfallbeispielen ist es offensichtlich, dass die diagnostische Sensitivität nicht 100 % betragen kann/wird [74]. Inwieweit mittels der o. a. Radionuklide und des PET-Verfahrens eine Differenzierung der ATTR- von der AL-Amyloidose möglich sein wird, ist derzeit nicht valide beurteilbar und bleibt vorerst abzuwarten.

5.9 Myokardbiopsie

Die Endomyokardbiopsie (EMB) stellt heutzutage weiterhin den Goldstandard für die Diagnose zahlreicher nicht-ischämischer Herzerkrankungen, wie z. B. die (virale) Myokarditis, kardiale Speichererkrankungen, und auch für infiltrative bzw. restriktive Kardiomyopathien wie die kardiale Amyloidose dar. Die EMB kann daher bei Kardiomyopathien eine Therapieentscheidung mit prognostischer Bedeutung ergeben, z. B. bei entzündlichen Erkrankungen

wie der kardialen Sarkoidose bzw. der Riesenzellmyokarditis. In jedem Einzelfall müssen jedoch die Vorteile der EMB in puncto Diagnosestellung und Therapieimplementierung gegenüber anderweitigen Aspekten, wie z. B. dem suffizienten Vorliegen nichtinvasiver Informationen mittels moderner Bildgebungsmaßnahmen bzw. den potenziellen Komplikationen der invasiven EMB, angemessen evaluiert und abgewogen werden. Hierbei sollten die besonderen lokalen Gegebenheiten und Erfahrungen vor Ort sowie das Alter der Patienten berücksichtigt werden.

Im Rahmen von größeren multizentrischen Studien wurde gezeigt, dass das Komplikationsrisiko einer EMB sowohl für eine linksventrikuläre (LV) als auch für eine rechtsventrikuläre (RV) Biopsie in erfahrenen Zentren mit hohen Fallzahlen sehr niedrig ist (<1,0 %) und schwerwiegende bzw. bleibende Komplikationen praktisch nicht auftreten [75, 76].

Eine weitere wichtige Limitation der EMB in bisherigen Studien war häufig der sog. „sampling error“: Da z. B. eine (virale) Myokarditis ein eher unregelmäßiges, fleckförmig verteiltes Muster aufweist und die Entzündungsherde häufig eher subepikardial lokalisiert sind, kann die von subendokardial entnommene EMB-Probe histopathologisch negativ ausfallen, obwohl eine Myokarditis vorliegt. Im Falle einer kardialen Amyloidose hingegen liegt (v. a. im fortgeschrittenen Stadium) eine regelmäßige Verteilung der Amyloidablagerungen (v. a. in den basalen Schichten des LV) vor, die zudem in den meisten Fällen auch noch von subendokardial nach intramural reicht. Insofern ist das Risiko für einen „sampling error“ i. R. der subendokardialen Entnahme einer EMB im Falle einer kardialen Amyloidose geringer als bei einer Myokarditis. Die Entnahme von mindestens 5 LV- oder RV-Proben (aus der vorab mittels Bildgebung definierten Zielregion ist bei kardialer Amyloidose zu empfehlen [77].

Hinzukommt, dass bei einer kardialen Amyloidose häufig sowohl eine LV- als auch eine RV-Beteiligung vorliegt und die Amyloidablagerungen sowohl im Septum als auch im Bereich der freien LV-Lateralwand besonders ausgeprägt

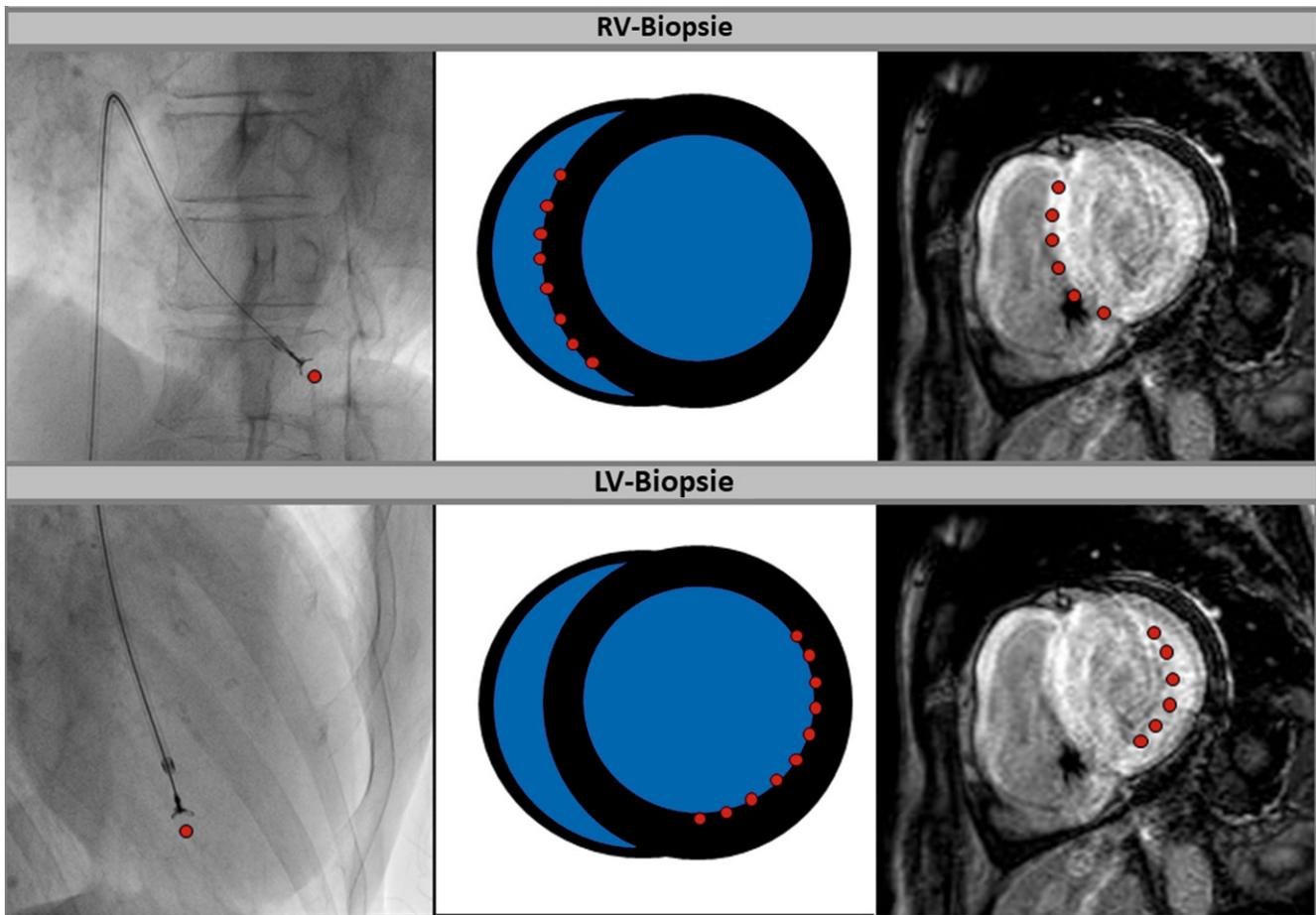


Abb. 4 ▲ Schematische Darstellung der Zielregionen bei einer rechtsventrikulären (RV) bzw. linksventrikulären (LV) Endomyokardbiopsie. Während mit einer RV-Biopsie v. a. die rechtsventrikulären Anteile des Septums gut erreicht werden können, ist mit einer LV-Biopsie eine Biopsieentnahme im Bereich der linksventrikulären Lateral- bzw. Inferolateralwand möglich. Bei fortgeschrittener kardialer Amyloidose ist die Trefferquote sowohl für die RV- als auch LV-Biopsie aufgrund der diffusen Amyloidablagerungen sehr hoch

sind. Da man mit einer RV-Biopsie das Septum und mit einer LV-Biopsie die LV-Lateralwand besonders gut erreichen kann, ist sowohl eine RV- als auch eine LV-Biopsie für die biopsische Diagnose einer kardialen Amyloidose prinzipiell geeignet (■ **Abb. 4**). Im Einzelfall hilfreich ist das Vorliegen einer vorherigen Bildgebungsinformation (z. B. LGE-Verteilungsmuster im HerzmRT, Orientierung des Septums in der transversalen Ebene), da dadurch die zu biopsierende Zielregion und das methodische Vorgehen noch besser vorab festgelegt und potenzielle Risiken (z. B. unbeabsichtigte Punktion der freien RV-Wand) vermindert werden können.

Das biopsisch gesicherte Ausmaß der Amyloidose ist v. a. bei der AL-Amyloidose von entscheidender therapeuti-

scher Bedeutung: So konnte gezeigt werden, dass eine biopsisch quantifizierte Amyloidlast von $>20\%$ (der betrachteten EMB-Probe) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Nutzen einer konsekutiven Chemotherapie assoziiert ist [78]. Sowohl für die ATTR- als auch die AL-Amyloidose gibt es Hinweise dafür, dass eine verhältnismäßig hohe Amyloidlast im Myokard mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [79]. Da jedoch a) Amyloidablagerungen im Myokard sowohl nodulär unregelmäßig verteilt als auch diffus interstitiell auftreten können und b) ein standardisiertes Vorgehen hinsichtlich der Quantifizierung der Amyloidlast in EMB-Proben bei kardialer Amyloidose bisher fehlt, sind valide und klinisch verwertbare Daten zur Bedeutung des Amyloid-, Ödem-

oder Entzündungsausmaßes in der EMB-Probe bisher nicht verfügbar.

In den aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien der ESC wird die Durchführung einer EMB bei Patienten mit fortschreitender Herzinsuffizienzsymptomatik primär dann empfohlen, wenn diese a) zur Diagnosesicherung erforderlich ist und b) unmittelbare therapeutische Konsequenzen nach sich zieht (Empfehlungsstärke IIa/C) [44]. In aller Regel treffen diese Voraussetzungen im Falle einer vermuteten kardialen Amyloidose derzeit zu. Insbesondere im Hinblick auf die zunehmend zur Verfügung stehenden neuen medikamentösen Therapieverfahren wird die biopsische Diagnose inklusive genauer Differenzierung der kardialen Amyloidose (z. B. durch immunhistochemische Färbun-

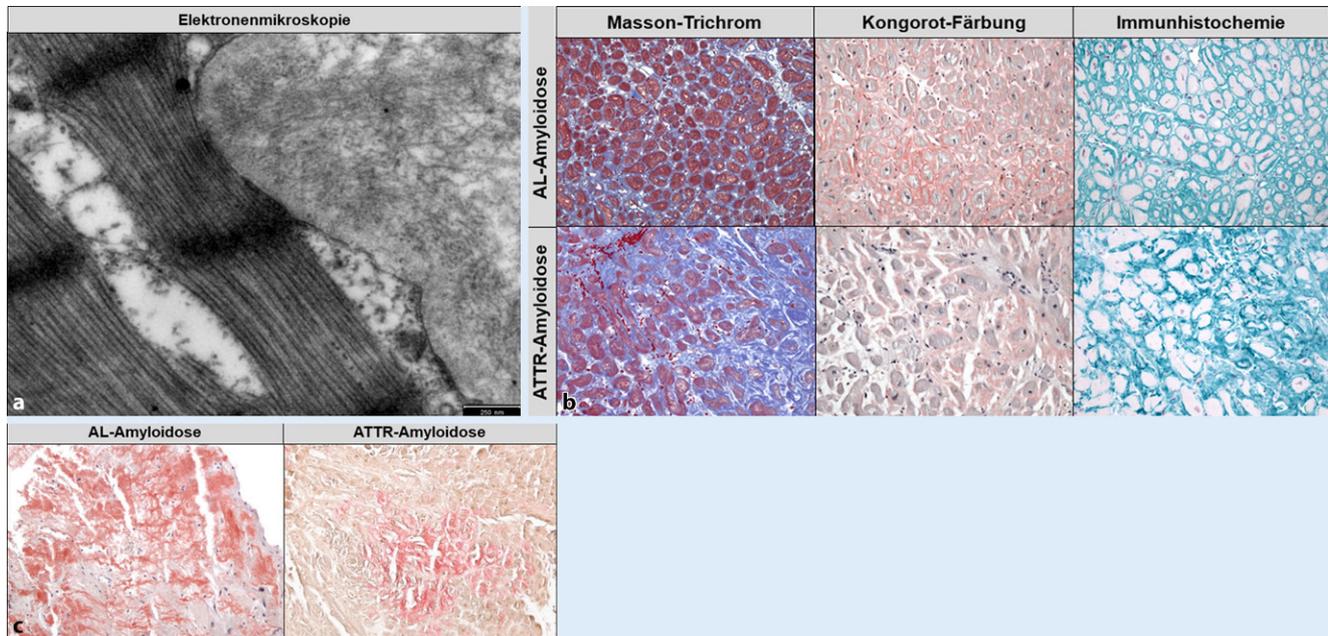


Abb. 5 ▲ **a** Elektronenmikroskopischer Nachweis von Amyloideiweißfibrillen (in einer Endomyokardprobe), die eine charakteristische Struktur aus antiparallelen Beta-Strängen mit einem Durchmesser von 7–13 nm besitzen. **b** Histopathologische Untersuchungen inklusive immunhistochemischer Färbungen ermöglichen eine exakte Klassifikation des Amyloids bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung. **c** Typischerweise findet sich bei der kardialen AL-Amyloidose ein eher retikuläres/perizelluläres Muster, während bei der ATTR-Amyloidose fokale Amyloidablagerungen vorherrschen

gen) vorerst weiter eine entscheidende Rolle spielen.

5.10 Extrakardiale Biopsie

Die extrakardiale Gewebebiopsie dient der Diagnosesicherung einer systemischen Amyloidose, insbesondere bei nichtkardialen Befall. Die diagnostische Sicherheit der nichtkardialen Probeentnahme hängt dabei von der Amyloidoseform und dem untersuchten Gewebe ab [22]. Dabei ist die Probeentnahme aus einem betroffenen Organ wesentlich, da hier die Sensitivität der Gewebeprobe für den Amyloidnachweis am höchsten ist. In einer Studie mit 286 Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose zeigte sich bei nur 73 % der Betroffenen ein positiver Amyloidnachweis in einer extrakardialen Biopsie [80]. Bei Patienten mit wtATTR-Amyloidose hingegen gelang die Diagnosesicherung anhand nichtkardialer Biopsien nur in ca. 30 % der Fälle. Prinzipiell lässt sich festhalten, dass sich eine AL-Amyloidose noch am häufigsten in der extrakardialen Biopsie nachweisen lässt, gefolgt von der mATTR-Amyloidose; die Sensitivität zur Detektion einer

wtATTR-Amyloidose ist extrakardial hingegen niedrig. Daher ist bei Verdacht auf eine kardiale Amyloidose zu empfehlen, die Amyloidosedagnostik an Endomyokardbiopsien durchzuführen, die eine deutlich höhere Sensitivität aufweist. Ausführlichere Erläuterungen zur extrakardialen Diagnostik finden sich im Anhang (Zusatzmaterial Online: Anhang 2 Extrakardiale Biopsie).

5.11 Histologische Untersuchung der Biopsien bei Verdacht auf Amyloidose

Alle Amyloidablagerungen bestehen aus Eiweißfibrillen, die eine bemerkenswert ähnliche Struktur aus antiparallelen Beta-Strängen (seltener parallele Beta-Stränge) besitzen mit einem Durchmesser von 7–13 nm, welche elektronenmikroskopisch im Myokard gut zu identifizieren sind (Abb. 5a). Routinemäßig werden für die Diagnose der kardialen Amyloidose Formalin-fixierte und in Paraffin eingebettete Gewebeproben des linken oder rechten Ventrikels verwendet. Amyloid wird durch Kongorotfärbung nachgewiesen, welches unter polari-

siertem Licht betrachtet eine typische apfelgrüne, aber teilweise auch eine gelb-orange Doppelbrechung aufweist. Die korrekte Kongorotfärbung ist auch in Herzbiopsien als kritisch zu bewerten, da diese leicht überfärbt werden kann und das Ergebnis dann falsch positiv interpretiert wird.

Entscheidend für die Therapie ist die exakte Klassifikation des Amyloids, welche durch immunhistochemische Färbungen mit hoher Sensitivität bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung sicher erfolgen kann. Es gibt verlässliche Antikörper zum Nachweis der ATTR-, AL- und AA-Amyloidose, welche mehr als 99 % der kardialen Amyloidosen ausmachen (Abb. 5b). Typischerweise findet sich bei der kardialen AL-Amyloidose ein eher retikuläres/perizelluläres Muster, während bei der ATTR fokale Amyloidablagerungen vorherrschen ([78]; Abb. 5c). In einigen ausgewiesenen Laboratorien liegen weitere Antikörper vor, mit denen seltenere kardiale Amyloidosen (z. B. Apolipoprotein AI, Lect2, „β2-microglobulin“) identifiziert werden können.

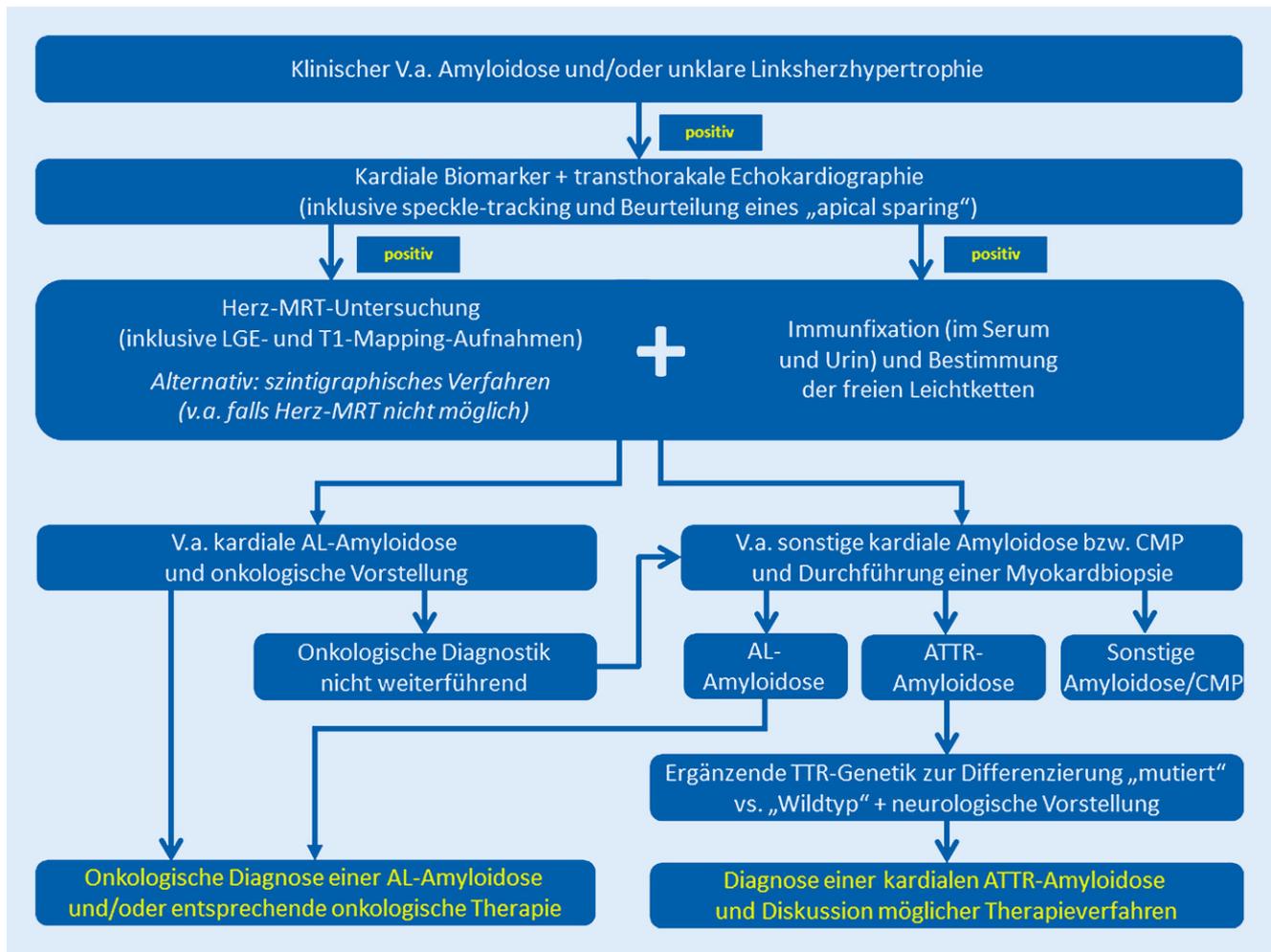


Abb. 6 ▲ Empfohlener Diagnosepfad bei der Abklärung einer potenziellen kardialen Amyloidose. Wesentliches Ziel dieses Diagnosepfades ist es, das Vorliegen einer kardialen Amyloidose möglichst sicher und frühzeitig zu erfassen, das Ausmaß der kardialen Amyloidose möglichst genau zu charakterisieren, die zugrunde liegende Amyloidoseform sicher zu identifizieren und anschließend eine gezielte Behandlung (inklusive der Möglichkeit zum Monitoring des Therapieerfolges) zu ermöglichen. Zur Indikationsstellung der Endomyokardbiopsie s. auch Abschn. 5.9

Bei der immunhistochemischen Differenzierung der Amyloidosen muss berücksichtigt werden, dass die Inzidenz der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) hoch ist (5,3% bei >70-Jährigen, 7,5% bei >85-Jährigen) [81], bei 25% der Patienten mit einer mATTR- bzw. wtATTR-Amyloidose gleichzeitig eine MGUS vorliegt und bei 10% der systemischen Amyloidosen eine Fehldiagnose bezüglich der Amyloidoseform gestellt wird [82].

Zur Identifizierung von Amyloid gibt es mit Thioflavin T oder S weitere Färbungen, jedoch steht die hierfür notwendige Fluoreszenzmikroskopie nur selten zur Verfügung. Darüber hinaus ist die Färbung mit Thioflavin für Amyloid nicht

völlig spezifisch. In den letzten Jahren wurden für die histologische Diagnose von Amyloid lumineszierende konjugierte Polythiophene (LCP) und Oligothiophene (LCO) entwickelt, zu denen auch das h-FTAA („heptamer formyl thiophene acetic acid“) gehört.

5.12 Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf Amyloidose

Eine exakte Angabe zur Häufigkeit von hereditären Amyloidosen in Deutschland ist bisher nicht möglich (schätzungsweise bis zu 10%). Die ATTR-Amyloidose ist die häufigste familiäre Amyloidoseform und wird überwiegend durch nichtsynonyme Mutationen im

Transthyretin-Gen (*TTR*; Chr. 18q12.1; 147 Aminosäuren), die zu einer Instabilität der Tetramerstruktur des Proteins führen, hervorgerufen. Es sind mittlerweile weit mehr als 100 *TTR*-Mutationen bekannt, von denen ca. 40% mit systemischer ATTR und 45% mit isolierter, familiärer Amyloidpolyneuropathie assoziiert sind. Die Vererbung ist autosomal-dominant, wobei Penetranz und klinische Manifestation variabel sind.

Nichtgenetische Amyloidoseformen mit kardialer Beteiligung sind z. B. einerseits die wtATTR-Amyloidose (Kriterium: Ausschluss einer *TTR*-Genmutation) sowie ANF-assoziierte Amyloidosen (AANF), die sich primär als atriale Kardiomyopathie äußern. Andere here-

ditäre Amyloidosen betreffen z. B. Gene für das Apolipoprotein A-2 (APOA2; Amyloidoseunterform: AApoA2), für das α -Fibrinogen (FGA), das Gelsolin (GSN, „finnish amyloidosis“; Amyloidoseunterform: AGel), Lysozym (LYZ; ALys), Cystatin C (CYS3; ACys) oder das „ β precursor protein“ ($A\beta$), zeigen jedoch keine kardiale Manifestation.

Genetische Untersuchungen sind in folgenden Konstellationen zu empfehlen.

- Bei einem Indexpatienten mit dem Verdacht auf eine kardiale, unklassifizierte ATTR-Amyloidose (nach Biopsieuntersuchung) sollte eine molekulargenetische Diagnostik zur Differenzierung (wtATTR vs. mATTR) mit Sequenzierung des *TTR*-Gens erfolgen.
- Im Einzelfall kann eine *TTR*-Gen-diagnostik erfolgen, wenn klinische Befunde und insbesondere die nichtinvasive Bildgebung (Echokardiographie, CMR) den dringenden Verdacht auf eine kardiale Amyloidose nahelegen; laborchemisch sollte eine monoklonale Gammopathie ausgeschlossen sein.
- Im Einzelfall kann auch eine erweiterte Gendiagnostik weiterer Amyloidosegene (z. B. bei Verdacht auf AApoA1) in Erwägung gezogen werden.
- Biologisch verwandte Familienmitglieder eines Indexpatienten mit nachgewiesener, hereditärer kardialer Amyloidose sollten unabhängig von Symptomen untersucht werden, und eine Heterozygotendiagnostik zur Ermittlung des Carrier-Status sollte durchgeführt werden.

5.13 Korrelationen zwischen Genotyp und kardialem Phänotyp bei mATTR

Eine regionale Häufung der ATTR-Amyloidose ist in Japan, Schweden und Portugal zu finden, insbesondere bei der familiären Amyloidpolyneuropathie (FAP) mit einer spezifischen und am häufigsten vorkommenden *TTR*-Genmutation (p.Val50Met). Der Altersgipfel ist regional unterschiedlich („early onset“ in Portugal und Japan: 30. bis 40. Lebensjahr;

„late onset“ in Schweden: 50. bis 60. Lebensjahr). Beim Organbefall steht die Polyneuropathie im Vordergrund (die kardiale Beteiligung äußert sich meist erst im späteren Verlauf), auch der Magen-Darm-Trakt und die Augen können betroffen sein.

TTR-Genmutationen mit primärer, kardialer Beteiligung sind u. a. die Aminosäure-Austauschmutationen p.Val40Ile, p.Thr649Ala, p.Thr80Ala, p.Ile88Leu, p.Leu131Met und p.Val142Ile (4% bei Afroamerikanern). In einer großen Studie zeigte sich, dass sowohl das Erkrankungsalter als auch der mittlere arterielle Blutdruck (niedriger) multivariat mit einer höheren Mortalität assoziiert sind im Vergleich zu einer spezifischen, nicht-synonymen Genmutation [27].

Ein signifikanter, prognostischer Unterschied besteht zwischen AL- und ATTR-Patienten. Zudem weisen kleinere Studien darauf hin, dass innerhalb der ATTR-Gruppe bestimmte mATTR-Formen (z. B. p.T80A oder p.V142I) mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert sind [28, 83].

5.14 Diagnosepfad kardiale Amyloidose

In Anbetracht der bisherigen Datenlage zu den einzelnen nichtinvasiven Bildgebungsverfahren bzw. zur invasiven Endomyokardbiopsie empfehlen wir – zusätzlich zu den bereits beschriebenen Laboruntersuchungen – den in **Abb. 6** skizzierten Diagnosepfad. Wesentliches Ziel dieses Diagnosepfades ist es, das Vorliegen einer kardialen Amyloidose möglichst sicher und frühzeitig zu erfassen, das Ausmaß der kardialen Amyloidose möglichst genau zu charakterisieren, die zugrunde liegende Amyloidoseform sicher zu identifizieren und anschließend eine gezielte Behandlung (inklusive der Möglichkeit zum Monitoring des Therapieerfolges) zu ermöglichen. Die Implementierung dieses Diagnosepfades ist selbstverständlich von den Möglichkeiten vor Ort und der lokalen Expertise und Erfahrung abhängig.

Sollte sich der Verdacht auf eine kardiale Amyloidose in der Echokardiographie ergeben, so ist prinzipiell eine weitergehende Abklärung mittels

Immunfixation zur Bestimmung von Leichtketten sowie Herz-MRT (bzw. ^{99m}Tc -Phosphat-Szintigraphie) zeitnah (innerhalb der nächsten 5 bis 10 Tage) – nach Möglichkeit in einem spezialisierten Amyloidosezentrum – zu empfehlen. Da die AL-Amyloidose rasch progredient verläuft und die Prognose des Patienten vom Ausmaß der kardialen Beteiligung und einer umgehenden Therapieeinleitung abhängt, sollte eine Immunfixation aus Serum und 24-h-Sammelurin umgehend vor Ort in die Wege geleitet werden. So kann eine zeitnahe onkologische Vorstellung im Falle des Nachweises einer monoklonalen Gammopathie ermöglicht werden.

Inwieweit nichtinvasive Bildgebungsverfahren in Zukunft nicht nur die Diagnose einer kardialen Amyloidose, sondern auch eine sichere Differenzierung unterschiedlicher Amyloidoseformen ermöglichen und dadurch die Notwendigkeit für eine invasive EMB relativieren werden, bleibt vorerst abzuwarten. Im Einzelfall kann auf eine invasive EMB (v. a. bei sehr alten Patienten, denen man eine invasive Diagnostik nicht zumuten möchte) verzichtet werden, wenn a) ein eindeutiger Echokardiographie-, Herz-MRT- bzw. szintigraphischer Befund einer kardialen Amyloidose vorliegt, b) laborchemisch das Vorliegen von monoklonalen Banden ausgeschlossen wurde und/oder c) eine spezifische medikamentöse Therapie nicht mehr in Erwägung gezogen wird. Zudem kann auch bei jüngeren Patienten (<50 Jahre) mit einem Symptomenkomplex, der eindeutig auf eine systemische mATTR-Amyloidose hinweist, zunächst auf eine EMB verzichtet und eine anderweitige extrakardiale Biopsie bzw. genetische Untersuchung durchgeführt werden.

Aufgrund der höheren Aussagekraft wird bei Verdacht auf kardiale Amyloidose jedoch primär eine EMB empfohlen. Falls eine EMB technisch nicht möglich bzw. vom Patienten nicht gewünscht bzw. nicht weiterführend sein sollte, kann eine extrakardiale Biopsie (v. a. FAB) in Erwägung gezogen werden.

6 Therapie der kardialen Amyloidose

6.1 Allgemeine Therapieempfehlungen

Prinzipiell gelten für Patienten mit symptomatischer kardialer AL- und ATTR-Amyloidose die gleichen, allgemeinen Therapieempfehlungen wie für Herzinsuffizienzpatienten [44]. Bei Amyloidosepatienten ist jedoch zu beachten, dass bereits niedrige Dosierungen von β -Blockern bzw. ACE-Hemmern zu einer symptomatischen Hypotonie führen können und häufig nicht gut vertragen werden. Da zudem Patienten mit kardialer Amyloidose eine eingeschränkte koronare Perfusionsreserve aufweisen, kann eine β -Blocker-Therapie mit konsekutiver Reduktion der Herzfrequenz zu einem Abfall des Herzminutenvolumens mit Verschlechterung des Kompensationszustandes führen. Daher beruht die Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit kardialer Amyloidose primär auf der richtigen Dosierung von Diuretika.

Hinsichtlich des Einsatzes von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit kardialer Amyloidose ist die Datenlage derzeit noch unzureichend. Eine mögliche Beschleunigung der Amyloidablagerung durch Sacubitril/Valsartan wurde diskutiert.

Ältere Fallbeispiele weisen zudem darauf hin, dass auch der Einsatz von Ca-Antagonisten bzw. Digitalis-Präparaten bei Patienten mit kardialer Amyloidose eher zurückhaltend bzw. mit Vorsicht erfolgen sollte, da eine weitere Verschlechterung der diastolischen Dysfunktion eintreten kann [84].

6.2 Spezielle medikamentöse Therapieformen der kardialen AL-Amyloidose

Die zeitnahe Behandlung der auslösenden Knochenmarkerkrankung steht bei der Therapie der AL-Amyloidose im Vordergrund. Die zur Anwendung kommenden Therapieschemata sind angelehnt an die des multiplen Myeloms. Eine spezielle Therapie der kardialen Beteiligung existiert nicht, jedoch kann der Ausprägungsgrad der kardialen Be-

teiligung Auswirkungen auf die Wahl der Chemotherapie haben. Die Auswahl der Therapie erfolgt nach dezidiertem Risikostratifizierung und beinhaltet Kriterien wie Alter, Karnofsky-Index, Anzahl der beteiligten Organe und Ausmaß der Organbeteiligung (Nierenfunktion, kardiales Stadium nach Mayo, NYHA-Stadium) [85]. Sind die Patienten geeignet, wird eine Hochdosis-Melphalan-Therapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation angestrebt [86]. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien kommen konventionelle Therapien wie Melphalan/Dexamethason oder verschiedene Kombinationstherapien mit dem Proteasomen-Inhibitor Bortezomib (bzw. Ixazomib) oder Immunmodulator zum Einsatz [87, 88].

Die Therapiedauer richtet sich nach dem Ansprechen; ein engmaschiges Monitoring der Aktivitätsparameter ist daher erforderlich. Bei Nicht-Ansprechen der Primärtherapie kann bereits nach wenigen Zyklen eine Therapieumstellung erfolgen. Die Festlegung des Therapie-schemas sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen (auch, um einen Einschluss in Studien zu ermöglichen). Als nicht medikamentöse Therapieoption ist in ausgewählten Fällen eine Herztransplantation in Betracht zu ziehen, um den Patienten anschließend eine Stammzelltransplantation zu ermöglichen.

6.3 Spezielle medikamentöse Therapieformen der kardialen ATTR-Amyloidose

Im Bereich der mATTR-Amyloidose kam es in den letzten Jahren zur Entwicklung mehrerer verschiedener medikamentöser, therapeutischer Strategien. Mit dem Ziel, den Progress der Erkrankung zu verlangsamen, wurden Präparate in Studien geprüft, welche entweder das Transthyretin-Tetramer stabilisieren oder die Synthese des Proteins in der Leber unterdrücken. Drei Arzneimittel sind mittlerweile für die Behandlung der mATTR-Polyneuropathie zugelassen. Für die Therapie der isolierten Amyloidkardiomyopathie (hereditär und Wildtyp) gibt es bisher für kein Präparat eine europäische Zulassung.

Seit 2011 ist der TTR-Stabilisator Tafamidis (Vyndaqel) in Europa für die Behandlung der Amyloidpolyneuropathie im Stadium 1 zugelassen. In einer kürzlich publizierten klinischen Phase-III-Studie (ATTR-ACT) wurde über 30 Monate lang die Sicherheit und Effektivität von Tafamidis (20 mg vs. 80 mg vs. Placebo) in einem Kollektiv von Patienten mit Amyloidkardiomyopathie (106 mATTR- und 335 wtATTR-Patienten) geprüft [89]. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität sowie der Anzahl der Hospitalisierungen aufgrund von kardialen Dekompensationen. Zudem gab es positive Effekte auf die Gehstrecke im 6-min-Gehtest und die Lebensqualität im KCCQ-OS-Fragebogen. Aufgrund des Erreichens beider primärer und sekundärer Endpunkte erscheint eine Zulassung für die Indikation Amyloidkardiomyopathie in naher Zukunft möglich. Bei ausgewählten Patienten kann aufgrund von mangelnden anderen Therapieoptionen bereits vor der offiziellen Zulassung eine Beantragung einer Kostenübernahme bei der Krankenkasse zur Off-label-Verwendung von Tafamidis erwogen werden. Schwere Nebenwirkungen sind bei der Behandlung mit Tafamidis nicht zu erwarten [90]. Weitere Subgruppenanalysen für verschiedene Altersgruppen, Dosierungen und Unterschiede zwischen wtATTR und mATTR sind derzeit noch ausstehend. Die verfügbaren Daten lassen jedoch darauf schließen, dass sich ein möglichst früher Therapiebeginn positiv auf das Outcome auswirkt.

Seit 2018 existiert in Europa eine Arzneimittelzulassung für 2 TTR-mRNA-interferierende Therapeutika, das RNA-Interferenz(RNAi)-Therapeutikum Patisiran (Onpatro) [91] und das Antisense-Oligonukleotid Inotersen (Tegsedi) [92], wobei beide Präparate für die Behandlung der mATTR-Polyneuropathie in den Stadien I–II zugelassen wurden. In beiden Zulassungsstudien wurden die primären neurologischen Endpunkte erreicht. Da auch Patienten mit gemischtem Phänotyp eingeschlossen wurden, existieren zudem erste Subgruppenanalysen für Patienten mit kardialer Beteiligung. So konnte für Patisiran eine signifikante

Reduktion der LV-Wanddicke sowie des NT-proBNP-Spiegels in einem Subkollektiv von mATTR-Patienten aufgezeigt werden [93]. Da in dieser Studie jedoch die kardiale Amyloidose weder bioptisch noch mittels CMR-basierter bzw. szintigraphischer Verfahren gesichert wurde, sind diese ersten Ergebnisse mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren.

Trotz leichter Unterschiede zwischen den Studienkohorten ist, basierend auf den bisherigen Studienergebnissen, von einer ähnlich guten Wirksamkeit und Verträglichkeit sowohl von Patisiran als auch von Inotersen auszugehen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass noch keine Vergleichsstudien für die aufgeführten Medikamente existieren und noch keine Langzeitdaten vorliegen. Da der Einsatz derzeit nur aus neurologischer Indikation erfolgen kann, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit obligat. Positive Effekte auf den Verlauf der Kardiomyopathie sind auf Grundlage der bisherigen Subgruppenanalysen bei beiden Präparaten prinzipiell zu erwarten. Belastbare Studiendaten hinsichtlich der prognostischen Relevanz bei Patienten mit kardialer Amyloidose liegen jedoch bisher leider nicht vor.

Die Applikation erfolgt bei Patisiran als i.v.-Infusion einschließlich Prämedikation (H1-Blocker, H2-Blocker, Solu-Decortin, Paracetamol) alle 3 Wochen; bei Inotersen als s.c.-Injektion mittels Fertigspritze. Die häufigsten Nebenwirkungen sind meist milde Infusionsreaktionen bei Patisiran und Fieber und/oder Übelkeit nach der subkutanen Injektion bei Inotersen. Zudem sind bei Inotersen aufgrund des Risikos einer Thrombozytopenie regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Da Transthyretin am Vitamin-A-Stoffwechsel beteiligt ist, ist während der Therapie mit siRNA eine Supplementation von Vitamin A zu erwägen.

Weiter gibt es Hinweise darauf, dass das Polyphenol Epigallocatechingallat (EGCG) einen positiven Einfluss auf den Verlauf beider Formen der kardialen ATTR-Amyloidose haben kann [94], wobei offizielle Ergebnisse der entsprechenden prospektiven, randomisierten Studie bisher nicht vorliegen. Die Einnahme kann als Nahrungsergänzungsmittel erfolgen, wobei eine Dosis von 800–1200 mg EG-

CG mit Vitamin-C-Zusatz empfohlen wird. Positive Effekte sind auch für die Kombination aus Doxycyclin und Ursolfalk beschrieben [95], die als Off-label-Therapie angewandt werden kann.

6.4 Spezielle medikamentöse Therapieformen bei AA-Amyloidose

Aufgrund der Diversität der verschiedenen auslösenden Grunderkrankungen gibt es keine allgemeingültige Therapiestrategie bei der AA-Amyloidose. Grundsätzliches und gemeinsames Ziel aller Therapien ist die Synthesehemmung des Vorläuferproteins SAA [96]. Abhängig von der Grunderkrankung kommen verschiedene Medikamente zum Einsatz, beispielsweise Antiinfektiva bei infektiös-entzündlichen Erkrankungen, Immunsuppressiva bei Autoimmunerkrankungen und Chemotherapien bei malignen Erkrankungen. Das Target neuerer Therapien ist das Vorläuferprotein selbst; erste Ergebnisse liegen z. B. für den monoklonalen Anti-IL-6-Antikörper Tocilizumab vor. Eine spezifische medikamentöse Therapie für eine Herzbeteiligung existiert nicht.

6.5 Stellenwert einer Lebertransplantation bei ATTR-Amyloidose

Transthyretin, das Protein, das der ATTR-Amyloidose zugrunde liegt, wird nahezu ausschließlich in der Leber gebildet. Für Patienten mit mATTR ist daher die Lebertransplantation eine mögliche Therapieoption [97]. Die genuine Leber, die die mutierte Form des Transthyretins bildet, wird dabei durch eine Spenderleber ersetzt, die die Wildtypform des Transthyretins synthetisiert. Nach Transplantation kommt es zu einem Verschwinden des mutierten Transthyretins aus der Blutbahn, und das Fortschreiten neurologischer als auch kardiologischer Symptome kann aufgehalten werden [98, 99]. Die bezüglich Entgiftungs- und Syntheseleistung gesunde Leber eines Mutationsträgers kann im Sinne einer Dominotransplantation an einen Patienten mit anderer Lebererkrankung auf der Transplantationswarteliste weitergegeben werden. Zu

beachten ist hierbei jedoch, dass es bei dem Organempfänger im Langzeitverlauf auch zu einer mATTR-Amyloidose kommen wird.

Entsprechend den aktuellsten Zahlen des weltweiten „*Familial World Transplant Registry*“ (<http://fapwtr.org>) erhalten weltweit ca. 120 Patienten mit mATTR pro Jahr eine Lebertransplantation und bis zum Jahr 2017 wurden deutschlandweit insgesamt 68 Patienten mit mATTR Lebertransplantiert. Diese Therapieoption geht mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 21–85 % in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Mutation einher. Unabhängige Einflussfaktoren für ein gutes Outcome sind ein höherer Body-Mass-Index, ein früher Krankheitsbeginn (Lebensalter <50 Jahre), eine kurze Krankheitsdauer sowie das Vorliegen einer Val30Met-Mutation [98].

Bei einigen mATTR-Patienten, insbesondere bei solchen mit anderen als p.Val50Met-Mutationen, wurde auch nach Lebertransplantation ein weiterer Krankheitsprogress beobachtet [99]. Massenspektrometrische Untersuchungen von Gewebe davon betroffener Patienten zeigten, dass es zu einer Ablagerung von Wildtyp-Transthyretin an bestehenden mATTR-Amyloid gekommen war. Hieraus kann zum einen geschlossen werden, dass eine Lebertransplantation in einem möglichst frühen Krankheitsstadium mit noch geringem Ausmaß an Amyloidablagerungen durchgeführt werden sollte. Zum anderen scheint es sinnvoll zu sein, mATTR-Patienten auch nach einer Lebertransplantation mit Transthyretin-stabilisierenden Medikamenten zu behandeln. Bei Patienten mit fortgeschrittener kardialer mATTR-Amyloidose kann prinzipiell auch eine kombinierte oder sequenzielle Transplantation von Leber und Herz erwogen werden [100]. Betont werden muss, dass im Anschluss an eine Lebertransplantation auch eine paradoxerweise beschleunigte Amyloidablagerung im Myokard auftreten kann [101].

Mit Zulassung der neuen Gene-silencing-Pharmaka, die analog zur Lebertransplantation eine Elimination des mutierten Transthyretin aus der Blutbahn bewirken [102], ist die Indikation zur

Tab. 3 Verlaufsuntersuchungen bei kardialer Amyloidose

	AL-Amyloidose	ATTR-Amyloidose
<i>Unter spezifischer medikamentöser Therapie (ggf. auch „off-label use“)</i>	<i>Alle 3 Monate (bzw. nach jeweils 2 weiteren Therapiezyklen):</i> – NT-proBNP ^a – Troponin-T oder -I – Therapieerfolg bei Abfall von >30 % und Hinweis für Therapieversagen bei Anstieg von >30 % im Vergleich zum jeweiligen Vorwert	<i>Alle 3 bis 6 Monate:</i> – NT-proBNP ^a – Troponin-T oder -I – Beurteilung des Therapieerfolges vom jeweiligen Präparat abhängig ^b
	<i>Alle 6 Monate:</i> – Ruhe-EKG + LZ-EKG – Transthorakale Echokardiographie inklusive Strain-Messungen – Falls verfügbar: Herz-MRT-Untersuchung inklusive LGE und T1-Mapping	<i>Alle 12 Monate:</i> – Ruhe-EKG + LZ-EKG – Transthorakale Echokardiographie inklusive Strain-Messungen – Falls verfügbar: Herz-MRT-Untersuchung inklusive LGE und T1-Mapping
<i>Nach Remission bzw. in stabilem Zustand ohne spezifische Therapie</i>	<i>Alle 6 Monate:</i> – Ruhe-EKG – NT-proBNP ^a – Troponin-T oder -I – Transthorakale Echokardiographie inklusive Strain-Messungen	<i>Alle 6 Monate:</i> – Ruhe-EKG – NT-proBNP ^a – Troponin-T oder -I – Transthorakale Echokardiographie inklusive Strain-Messungen
	<i>Alle 12 Monate:</i> – LZ-EKG – Ergänzende Herz-MRT-Untersuchung inklusive LGE und T1-Mapping bei laborchemischen bzw. echokardiographischen Hinweisen für eine Progression	<i>Alle 12 Monate:</i> LZ-EKG <i>Alle 12 bis 24 Monate:</i> Ergänzende Herz-MRT-Untersuchung inklusive LGE und T1-Mapping bei laborchemischen bzw. echokardiographischen Hinweisen für eine Progression

^aDie Bestimmung des NT-proBNP sollte im (re)kompensierten Zustand (und mit zeitlichem Abstand zu einer etwaigen Kortisongabe) erfolgen

^bFür Tafamidis wurde ein fehlender weiterer Anstieg des NT-proBNPs unter Therapie bereits als Therapieerfolg gedeutet, während z. B. unter Patisiran auch ein Abfall von >30 % zum jeweiligen Vorwert nach 9 bzw. 18 Monaten beschrieben wurde [89, 93]

Lebertransplantation jedoch kritisch zu hinterfragen, insbesondere bei Patienten mit anderen als Val30Met-Mutationen [98]. Vergleichende Studien liegen bisher jedoch nicht vor.

Der wtATTR-Amyloidose hingegen liegt die Ablagerung des nicht mutierten Wildtyp-Transthyretin zugrunde, was auch nach einer Lebertransplantation vom Spenderorgan in gleicher Weise produziert werden würde. Daher ist die Lebertransplantation für diese Form der Amyloidose keine Therapieoption.

6.6 Device-Therapie bei kardialer Amyloidose

Die klinische Entscheidung für oder gegen eine Device-Therapie bei einem Patienten mit kardialer Amyloidose ist nicht einfach, da belastbare evidenzbasierte Studien fehlen und in der Regel eine Einzelfallentscheidung unter sorgfältiger Berücksichtigung der individuellen Befundkonstellation getroffen werden muss. Hierbei muss einerseits berücksichtigt werden, welche Form der Amyloidose in welchem Stadium bzw. in welchem Ausmaß vorliegt und wie die

individuelle Prognose einzuschätzen ist. Prinzipiell kommt eine Device-Therapie (Schrittmacher oder ICD) nur dann infrage, wenn eine mittlere Lebenserwartung von mindestens 1 Jahr zu erwarten ist – was im Einzelfall bei fortgeschrittener Amyloidose mit kardialer Beteiligung nicht der Fall ist. Andererseits sollte eine umfassende kardiologische Abklärung erfolgt sein und zusätzlich noch berücksichtigt werden, ob besondere bzw. spezifische Therapien anstehen (z. B. Chemotherapie bei AL-Amyloidose).

Häufige Todesursachen bei Patienten mit kardialer Amyloidose sind eine (rasch) progressive Herzinsuffizienz sowie der plötzliche Herztod. Während in einigen Studien ein gehäuftes Auftreten von ventrikulären Arrhythmien dokumentiert und sogar eine prognostische Bedeutung selbst für das Auftreten von ventrikulären Couplets bzw. nsVTs gezeigt wurde [103, 104], weisen andere Studien auf eine größere Bedeutung von bradykarden Herzrhythmusstörungen (v. a. höhergradige AV-Blockierungen bzw. elektromechanische Entkopplung) als auslösende Faktoren für eine kardiologische Dekompensation bzw. den plötzlichen

Herztod hin [105]. Ein kausal nahegelegener Nutzen einer Schrittmacher- bzw. ICD-Therapie (z. B. in Form einer Reduktion der Mortalität bzw. des SCD-Risikos) konnte bisher in größeren Studien nicht erbracht werden [106, 107]. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass in Einzelfällen und kleineren Studien ein sehr überzeugender Nachweis des Nutzens einer ICD-Therapie bei Patienten mit kardialer Amyloidose erbracht wurde [104, 108, 109].

Aufgrund dieser begrenzten und teils auch widersprüchlichen Datenlage waren auch die Empfehlungen der europäischen bzw. amerikanischen Gesellschaften in der Vergangenheit divergierend: Während die diesbezüglichen ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2015 lediglich eine sekundär-prophylaktische ICD-Implantation bei Patienten mit Amyloidose und dokumentierter anhaltender ventrikulärer Arrhythmie empfehlen (Empfehlungsstärke IIa/C) [110], erwähnten die amerikanischen Leitlinien aus dem Jahr 2013 auch primär-prophylaktische Indikationen [111] (u. a. bei Amyloidosepatienten mit eingeschränkter LV-Funktion (LV-EF <50 %) und

unklarer Synkope). In den im Jahr 2017 aktualisierten amerikanischen Leitlinien wurden diese Empfehlungen jedoch zurückgenommen; stattdessen wird nur noch eine individuelle Entscheidung empfohlen [112].

Mittlerweile existieren einige Laborparameter (z. B. Troponin oder NT-proBNP) sowie Bildgebungsparameter (z. B. ECV-Ausmaß in der CMR-Bildgebung), die eine bessere Risikostratifikation hinsichtlich der Mortalität und des plötzlichen Herztodes (SCD) erlauben. In Anbetracht der bisher limitierten und schwierigen Datenlage sowie der erwarteten längeren Lebenserwartung aufgrund von neuen medikamentösen Therapieoptionen empfehlen die Autoren dieses Positionspapiers in Ergänzung zu den o. a. ESC-Empfehlungen a) ebenfalls eine sorgfältige Einzelfallentscheidung und b) eine eher großzügige (primär-prophylaktische) Indikation zur ICD-Implantation bei Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko gemäß laborchemischer bzw. Bildgebungsparameter und/oder dokumentierter nsVTs, falls die erwartete Lebenserwartung >1 Jahr beträgt.

Hinsichtlich einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) existieren bisher keine belastbaren Daten für Patienten mit kardialer Amyloidose. In wenigen Einzelfällen wurde der Nutzen einer CRT auch für diese Patienten gezeigt, sodass eine CRT prinzipiell auch für Amyloidosepatienten infrage kommt und die gängigen Empfehlungen zur CRT-Indikation zur Anwendung kommen sollten [113].

7 Klinische Verlaufsuntersuchungen bei kardialer Amyloidose

Für die Beurteilung des Verlaufes einer kardialen Amyloidose sowie des jeweiligen Therapieeffektes stehen primär laborchemische Biomarker wie das NT-proBNP bzw. Troponin-T (oder -I) als auch nichtinvasive Bildgebungsparameter zur Verfügung [85, 114]. Auch wenn a) die bisherige Datenlage für laborchemische Biomarker wie das NT-proBNP bzw. Troponin-T (oder -I) deutlich umfangreicher ist als für nichtinvasive Bild-

gebungsparameter (z. B. CMR-Parameter) [115] und b) einige Staging-Verfahren die Höhe des NT-proBNP- bzw. Troponin-T (oder -I)-Spiegels bereits berücksichtigen [34], ist eine diagnostische „Überlegenheit“ dieser Serumparame-ter im direkten Vergleich zu neuen Bildgebungsparametern bisher nicht erwiesen. Im Gegenteil deuten erste CMR-Ergebnisse darauf hin, dass eine genauere Risikostratifikation z. B. dem T1-Mapping-Verfahren und der Bestimmung des ECV-Wertes möglich ist [61]. Die simple Bestimmung der LV-Wanddicke bzw. der LV-EF ist hingegen sowohl hinsichtlich der Beurteilung eines Therapieerfolges als auch hinsichtlich einer Risikostratifikation der kardialen Amyloidose unzureichend bzw. nur von untergeordneter Bedeutung. Daher empfehlen wir zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit kardialer Amyloidose die in **Tab. 3** erwähnten, relativ umfassenden Verlaufsuntersuchungen in Abhängigkeit von der jeweiligen Konstellation. Eine weitergehende Forschung zu diesem wichtigen Aspekt ist dringend indiziert.

8 Zusammenfassung

Die Amyloidose ist eine Erkrankung, die beide Geschlechter und jedes Lebensalter betreffen kann. Als Multiorganerkrankung mit einer Vielzahl eher unspezifischer Symptome unterschiedlicher Ausprägung wird die Amyloidose häufig erst spät diagnostiziert, und die Dunkelziffer ist vermutlich groß. Daher ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Vertretern der Neurologie, der Onkologie, der Gastroenterologie, der Pathologie und der Kardiologie (und weiterer Fachkreise) eine unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Versorgung des einzelnen Patienten.

Prinzipiell kann Amyloid alle Strukturen des Herzens infiltrieren und neben der Ventrikel- und Vorhofwand auch das Reizleitungssystem, die Herzklappen und die Koronarien befallen. Daher ist das klinische Spektrum bei kardiovaskulärer Beteiligung weit und reicht von asymptomatischen Verläufen über das Auftreten von Schwindel und Synkopen bis hin zur Entwicklung einer restriktiven Kardio-

myopathie und progressiven terminalen Herzinsuffizienz.

Die verschiedenen Formen von Amyloid zeigen jedoch einen unterschiedlichen, für die jeweilige Erkrankung typischen Organotropismus. Systemische Amyloidoseformen, die das Herz betreffen, sind v. a. die Leichtketten(AL)- und die ATTR-Amyloidosen, bei der es zur Ablagerung von fehlgefaltetem Transthyretin kommt (entweder als Wildtyp [wtATTR]-Form oder mutiert [mATTR]).

Neben speziellen kardialen Biomarkern stehen heutzutage moderne nichtinvasive Bildgebungsverfahren wie das Herz-MRT oder ^{99m}Tc-Phosphatbasierte szintigraphische Verfahren zur Verfügung, die die konventionelle Echokardiographie ergänzen und neben der Diagnose einer kardialen Amyloidose auch noch eine exakte Erfassung des Ausprägungsgrades ermöglichen. Als invasives diagnostisches Verfahren spielt die Endomyokardiopsie weiterhin eine zentrale Rolle für die histopathologische Verifizierung bzw. Subtypisierung der kardialen Amyloidose.

Wesentliches Ziel des in diesem Positionspapier skizzierten Diagnosepfades ist es, das Vorliegen einer kardialen Amyloidose möglichst sicher und frühzeitig zu erfassen, das Ausmaß der kardialen Amyloidose genau zu charakterisieren, die zugrunde liegende Amyloidoseform sicher zu identifizieren und anschließend eine gezielte Behandlung (inklusive der Möglichkeit zum Monitoring des Therapieerfolges) zu ermöglichen.

Die gezielte Behandlung der kardialen Amyloidose steht jedoch zunehmend im Fokus von Studien, und neben einer Indikationserweiterung von bereits verfügbaren Substanzen ist auch die Zulassung von neueren Präparaten in naher Zukunft zu erwarten.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. A. Yilmaz
Sektion für Herzbildgebung, Klinik für Kardiologie I, Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 48, 48149 Münster,
Deutschland
ali.yilmaz@ukmuenster.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Yilmaz: Vortrags- und Beratungshonorare von Alnylam und Pfizer Pharma GmbH. J. Bauersachs: Vortrags- und Beratungshonorare von Pfizer Pharma GmbH. I. Kindermann: Vortragshonorare von Akcea Therapeutics und Pfizer Pharma GmbH. K. Klingel: Vortragshonorare von Akcea Therapeutics, Alnylam und Pfizer Pharma GmbH. F. Knebel: Vortragshonorare von Akcea Therapeutics, Alnylam und Pfizer Pharma GmbH. B. Meder: Vortragshonorare von Akcea Therapeutics und Alnylam sowie Reisekostenunterstützung von Pfizer Pharma GmbH. C. Morbach: Co-PI in einer Therapiestudie von Novartis, Vortragshonorare von Amgen, Akcea Therapeutics, Alnylam und EBR Systems, Reisekostenstipendium von Thermo Fisher, Orion Pharma und Alnylam. E. Nagel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. E. Schulze-Bahr gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. F. aus dem Siepen: Vortragshonorare von Akcea Therapeutics und Alnylam sowie Reisekostenunterstützung von Pfizer Pharma GmbH. N. Frey gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Vaxman I, Gertz M (2019) Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain Amyloidosis. *Acta Haematol* 141(2):93–106
- Ablasser K, Verheyen N, Glantschnig T, Agnetti G, Rainer PP (2018) Unfolding cardiac Amyloidosis—from Pathophysiology to cure. *Curr Med Chem*. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180104153338>
- Hammarstrom P, Jiang X, Hurshman AR, Powers ET, Kelly JW (2002) Sequence-dependent denaturation energetics: a major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(Suppl 4):16427–16432
- Merlini G, Bellotti V (2003) Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349(6):583–596
- Bourgault S, Choi S, Buxbaum JN, Kelly JW, Price JL, Reixach N (2011) Mechanisms of transthyretin cardiomyocyte toxicity inhibition by resveratrol analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 410(4):707–713
- Rocken C, Shakespeare A (2002) Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch* 440(2):111–122
- Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, Kurland LT (1992) Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 79(7):1817–1822
- Madan S, Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Dingli D, Rajkumar SV, Hogan WJ, Leung N, Grogan M, Gertz MA (2012) High-dose melphalan and peripheral blood stem cell transplantation for light-chain amyloidosis with cardiac involvement. *Blood* 119(5):1117–1122(2)
- Cornwell GG III, Murdoch WL, Kyle RA, Westmark P, Pitkanen P (1983) Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 75(4):618–623
- Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P (2015) Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 36(38):2585–2594
- Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, Roger VL, Gertz MA, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Redfield MM (2014) Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Jacc Heart Fail* 2(2):113–122 (Apr)
- Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Tornroth T, Leirisalo-Repo M (2008) Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid* 15(4):262–268
- Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, Salvi F, Maurer MS (2015) Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 20(2):117–124
- Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, Quellard N, Lacombe C, Goujon JM, Lavergne D, Abraham J, Touchard G, Fermand JP, Jaccard A (2012) AL amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis* 7:54
- Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, Syed IS, Hughes DA, Lust JA, Jaffe AS, Gertz MA, Klarich KW (2007) Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 116(21):2420–2426
- Tsai SB, Seldin DC, Wu H, O'Hara C, Ruberg FL, Sancharawala V (2011) Myocardial infarction with “clean coronaries” caused by amyloid light-chain AL amyloidosis: a case report and literature review. *Amyloid* 18(3):160–164
- Dorbala S, Vangala D, Bruyere J Jr., Quarta C, Kruger J, Padera R, Foster C, Hanley M, Di Carli MF, Falk R (2014) Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *Jacc Heart Fail* 2(4):358–367
- Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G (2015) Light chain Amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis research consortium. *Adv Ther* 32(10):920–928
- Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA (2012) Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 30(9):989–995
- Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Gallelli I, Lorenzini M, Ciliberti P, Biagini E, Salvi F, Branzi A (2010) Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 7(7):398–408
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, Salvi F, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Coccolo F, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Sangiorgi D, Ferlini A, Cavo M, Zamagni E, Fonte ML, Palladini G, Salinaro F, Musca F, Obici L, Branzi A, Perlini S (2009) Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation* 120(13):1203–1212
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C (2017) Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac Amyloidosis. *Circulation* 135(14):1357–1377
- Nativi-Nicolau J, Maurer MS (2018) Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol* 33(5):571–579
- Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, Soman P, Forman DE, Schindler JT, Gleason TG, Lee JS, Schelbert EB (2017) Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 19(1):98
- Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuza C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS (2017) Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 38(38):2879–2887
- Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, Roberts N, Hutt DF, Rowczenio DM, Whelan CJ, Ashworth MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC (2016) Occult Transthyretin cardiac Amyloid in severe calcific aortic Stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 9(8). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005066>
- Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, Judge DP, Lenihan DJ, Gottlieb SS, Shah SJ, Steidley DE, Ventura H, Murali S, Silver MA, Jacoby D, Fedson S, Hummel SL, Kristen AV, Damy T, Plante-Bordeneuve V, Coelho T, Mundayat R, Suhr OB, Waddington CM, Rapezzi C (2016) Genotype and phenotype of Transthyretin cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid outcome survey). *J Am Coll Cardiol* 68(2):161–172 (Jul)
- Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, Falk RH, Cheung KN, Patel AR, Pano A, Packman J, Grogan DR (2012) Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 164(2):222–228
- Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, Berk JL, Seldin DC (2016) Heart failure resulting from Age-related cardiac Amyloid disease associated with wild-type Transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation* 133(3):282–290
- Janssen S, van Rijswijk MH, Meijer S, Ruinen L, Van der Hem GK (1986) Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med* 29(11):376–385
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN (2007) Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 356(23):2361–2371
- Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, Yamasaki S, Ida H, Kawakami A, Origuchi T, Eguchi K (2003) Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 21(3):343–346
- Bergesio F, Cicani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, Di Palma AM, Gallo M, Rosati A, Tosi PL, Salvadori M (2008) Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 23(3):941–951
- Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, Klarich KW, Miller WL, Maleszewski JJ, Dispenzieri A (2016) Natural history of wild-type Transthyretin cardiac Amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 68(10):1014–1020

35. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Rezk T, Whelan CJ, Gonzalez-Lopez E, Lane T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Petrie A, Hawkins PN (2018) A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 39(30):2799–2806
36. Hanson JLS, Arvanitis M, Koch CM, Berk JL, Ruberg FL, Prokavea T, Connors LH (2018) Use of serum Transthyretin as a prognostic indicator and predictor of outcome in cardiac Amyloid disease associated with wild-type Transthyretin. *Circ Heart Fail* 11(2):e4000
37. Gertz MA (2018) Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2018 Update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 93(9):1169–1180
38. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, McCarthy M, Ikram A, Hanna M (2016) Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol* 214:477–481
39. Namdar M, Steffel J, Jetzer S, Schmied C, Hurlimann D, Camici GG, Bayrak F, Ricciardi D, Rao JY, de AC, Chierchia GB, Sarkozy A, Luscher TF, Jenni R, Duru F, Brugada P (2012) Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and Fabry disease. *Am J Cardiol* 109(4):587–593
40. van den Berg MP, Mulder BA, Klaassen SHC, Maass AH, Van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Nienhuis HLA, Hazenberg BPC, Rienstra M (2019) Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. *Eur Heart J* 40(16):1287–1293. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz057>
41. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martin A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG (2018) 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 39(21):1883–1948
42. Navarro JF, Rivera M, Ortuno J (1992) Cardiac tamponade as presentation of systemic amyloidosis. *Int J Cardiol* 36(1):107–108
43. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16(3):233–270
44. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37(27):2129–2200
45. Phelan D, Collier P, Thavandiranathan P, Popovic ZB, Hanna M, Plana JC, Marwick TH, Thomas JD (2012) Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 98(19):1442–1448
46. Ternacle J, Bodez D, Guellich A, Audureau E, Rappeneau S, Lim P, Radu C, Guendouz S, Couetil JP, Benhaïem N, Hittinger L, Dubois-Randé JL, Plante-Bordeneuve V, Mohty D, Deux FJ, Damy T (2016) Causes and consequences of longitudinal LV dysfunction assessed by 2D strain Echocardiography in cardiac Amyloidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging* 9(2):126–138
47. Pagourelia ED, Mirea O, Duchenne J, Van CJ, Delforge M, Bogaert J, Kuznetsova T, Voigt JU (2017) Echo parameters for differential diagnosis in cardiac Amyloidosis: a head-to-head comparison of deformation and Nondeformation parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 10(3):e5588
48. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P (2017) Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18(11):1205–1205a
49. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E (2015) Tissue tracking technology for assessing cardiac mechanics: principles, normal values, and clinical applications. *Jacc Cardiovasc Imaging* 8(12):1444–1460
50. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, Roughton M, Pennell DJ (2008) Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 10:54
51. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, Gertz MA, Dispenzieri A, Oh JK, Bellavia D, Tajik AJ, Grogan M (2010) Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging* 3(2):155–164
52. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U (2008) Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: non-invasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 51(10):1022–1030 (Mar)
53. White JA, Kim HW, Shah D, Fine N, Kim KY, Wendell DC, Al-Jaroudi W, Parker M, Patel M, Gwady-Sridhar F, Judd RM, Kim RJ (2014) CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging* 7(2):143–156
54. Boynton SJ, Geske JB, Dispenzieri A, Syed IS, Hanson TJ, Grogan M, Araoz PA (2016) LGE provides incremental prognostic information over serum Biomarkers in AL cardiac Amyloidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging* 9(6):680–686
55. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banyersad SM, Maestrini V, Barcella W, Rosmini S, Bulluck H, Sayed RH, Patel K, Mamhood S, Bucciarelli-Ducci C, Whelan CJ, Herrey AS, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Manisty CH, Schelbert EB, Kellman P, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC (2015) Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac Amyloidosis. *Circulation* 132(16):1570–1579
56. Puntmann VO, Peker E, Chandrasekhar Y, Nagel E (2016) T1 mapping in characterizing myocardial disease: a comprehensive review. *Circ Res* 119(2):277–299
57. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, Pica S, Castelletti S, Piechnik SK, Robson MD, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hutt DF, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Whelan CJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC (2014) Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging* 7(2):157–165
58. Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Doltra A, Kelle S, Khan S, Rogers T, Arroyo UE, Cummins C, Carr-White G, Nagel E, Puntmann VO (2015) T1 mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: hypertensive heart disease and hypertrophic Cardiomyopathy: findings from the international T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *Circ Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003285>
59. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banyersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, Whelan CJ, Myerson SG, Robson MD, Hawkins PN, Neubauer S, Moon JC (2013) Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging* 6(4):488–497
60. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG (2017) Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) endorsed by the European association for cardiovascular imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 19(1):75
61. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C, Treibel TA, Whelan CJ, Knight DS, Kellman P, Ruberg FL, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M (2018) Native T1 and extracellular volume in Transthyretin Amyloidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.006>
62. Yilmaz A (2019) The “native T1 versus extracellular volume fraction paradox” in cardiac Amyloidosis: answer to the million-dollar question? *JACC Cardiovasc Imaging* 12(5):820–822. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.029>
63. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS (2013) (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 6(2):195–201
64. Glaudemans AW, van Rheenen RW, van den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, Dierckx RA, Slart RH, Hazenberg BP (2014) Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid* 21(1):35–44
65. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, Leone O, Farsad M, Ciliberti P, Bacchi Reggiani L, Fallani F, Branzi A, Rapezzi C (2005) Non-invasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 46(6):1076–1084
66. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, Pozniakoff T, Ruberg FL, Miller EJ, Berk JL, Dispenzieri A, Grogan M, Johnson G, Bokhari S, Maurer MS (2016) Multicenter study of planar technetium 99m Pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac Amyloidosis. *Jama Cardiol* 1(8):880–889
67. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, Grogan M, Lachmann HJ, Bokhari S, Castano A, Dorbala S, Johnson GB, Glaudemans AW, Rezk T, Fontana M, Palladini G, Milani P, Guidalotti PL, Flatman K, Lane T, Vonberg FW, Whelan CJ, Moon JC, Ruberg FL, Miller EJ, Hutt DF, Hazenberg BP,

- Rapezzi C, Hawkins PN (2016) Nonbiopsy diagnosis of cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 133(24):2404–2412 (Jun)
68. Ross JC, Hutt DF, Burniston M, Page J, Steeden JA, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Fontana M (2018) Quantitation of (99m)Tc-DPD uptake in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. *Amyloid* 25(3):203–210
 69. Kim YJ, Ha S, Kim YI (2018) Cardiac amyloidosis imaging with amyloid positron emission tomography: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol*. <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1365-x>
 70. Baratto L, Park SY, Hatami N, Gulaka P, Vasanawala S, Yohannan TK, Herfkens R, Witteles R, Lagaru A (2018) (18)F-florbetaben whole-body PET/MRI for evaluation of systemic amyloid deposition. *Ejnmri Res* 8(1):66
 71. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR Jr., Di Carli MF, Moore SC, Falk RH (2014) Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using (1)(8)F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41(9):1652–1662
 72. Lee SP, Lee ES, Choi H, Im HJ, Koh Y, Lee MH, Kwon JH, Paeng JC, Kim HK, Cheon GJ, Kim YJ, Kim I, Yoon SS, Seo JW, Sohn DW (2015) 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *Jacc Cardiovasc Imaging* 8(1):50–59
 73. Lister-James J, Pontecorvo MJ, Clark C, Joshi AD, Mintun MA, Zhang W, Lim N, Zhuang Z, Golding G, Choi SR, Benedum TE, Kennedy P, Hefti F, Carpenter AP, Kung HF, Skovronsky DM (2011) Florbetapir f-18: a histopathologically validated beta-amyloid positron emission tomography imaging agent. *Semin Nucl Med* 41(4):300–304
 74. Genovesi D, Vergaro G, Emdin M, Giorgetti A, Marzullo P (2017) PET-CT evaluation of amyloid systemic involvement with [(18)F]-florbetaben in patient with proved cardiac amyloidosis: a case report. *J Nucl Cardiol* 24(6):2025–2029
 75. Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, Morguet A, Witzentbichler B, Tschope C, Schultheiss HP, Pauschinger M (2008) Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation* 118(17):1722–1728
 76. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, Klingel K, Kandolf R, Bohm M, Sechtum U (2010) Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 122(9):900–909
 77. Khan T, Selvakumar D, Trivedi S, Rao K, Harapoz M, Thiagalingam A, Denniss AR, Varikatt W (2017) The value of endomyocardial biopsy in diagnosis and guiding therapy. *Pathology* 49(7):750–756
 78. Kristen AV, Brokbal E, Aus dem SF, Bauer R, Hein S, Aurich M, Riffel J, Behrens HM, Kruger S, Schirmer P, Katus HA, Rocken C (2016) Cardiac Amyloid load: a prognostic and predictive biomarker in patients with light-chain Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 68(1):13–24
 79. Mehta P, Chapel DB, Goyal N, Yu DB, Mor-Avi V, Narang A, Addetia K, Sarswat N, Lang RM, Husain AN, Patel AR (2019) A histopathologic schema to quantify the burden of cardiac amyloidosis: Relationship with survival and echocardiographic parameters. *Echocardiography* 36(2):285–291
 80. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, Swiecicki PL, Scott CG, Grogan M (2014) Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 113(10):1723–1727
 81. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, Dispenzieri A, Katzmann JA, Melton LJ III (2006) Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 354(13):1362–1369
 82. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, Pepys MB, Hawkins PN (2002) Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 346(23):1786–1791
 83. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, Rowczenio D, Pflugfelder PW, Fox Z, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Gillmore JD (2012) Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J* 33(9):1120–1127
 84. Griffiths BE, Hughes P, Dowdle R, Stephens MR (1982) Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine. *Thorax* 37(9):711–712
 85. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, Schonland S, Hegenbart U, Comenzo R, Kastritis E, Dimopoulos MA, Jaccard A, Klersy C, Merlini G (2012) New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 30(36):4541–4549
 86. Schonland SO, Dreger P (2012) Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 47(7):895–905
 87. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, Gillmore JD, Palladini G (2010) Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 28(6):1031–1037
 88. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH, Whelan CJ, Lachmann HJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Wechalekar AD (2012) Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 119(19):4387–4390
 89. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C (2018) Tafamidis treatment for patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 379(11):1007–1016
 90. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, Sultan MB (2017) Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid* 24(3):194–204
 91. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournef I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Plante-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH III, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochr SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollub JA, Suhr OB (2018) Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 379(1):11–21 (Jul)
 92. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, Plante-Bordeneuve V, Barroso FA, Merlini G, Obici L, Scheinberg M, Brannagan TH III, Litchy WJ, Whelan C, Drachman BM, Adams D, Heitner SB, Conceicao I, Schmidt HH, Vita G, Campistol JM, Gamez J, Gorevic PD, Gane E, Shah AM, Solomon SD, Monia BP, Hughes SG, Kwoh TJ, McEvoy BW, Jung SW, Baker BF, Ackermann EJ, Gertz MA, Coelho T (2018) Inotersen treatment for patients with hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 379(1):22–31 (Jul)
 93. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH III, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollub J, Vest J, Suhr O (2019) Effects of Patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis. *Circulation* 139(4):431–443
 94. Aus dem SF, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, Katus HA, Kristen AV (2015) Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther* 9:6319–6325
 95. Karlstedt E, Jimenez-Zepeda V, Howlett JG, White JA, Fine NM (2019) Clinical experience with the use of Doxycycline and Ursodeoxycholic acid for the treatment of Transthyretin cardiac Amyloidosis. *J Card Fail* 25(3):147–153
 96. de Real AD, Costa R, Galvan JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadinanos J (2014) Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* 6:369–377
 97. Okamoto S, Wixner J, Obayashi K, Ando Y, Ericzon BG, Friman S, Uchino M, Suhr OB (2009) Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: impact on Swedish patients’ survival. *Liver Transpl* 15(10):1229–1235
 98. Suhr OB, Larsson M, Ericzon BG, Wilczek HE (2016) Survival after transplantation in patients with mutations other than val30met: extracts from the FAP world transplant registry. *Transplantation* 100(2):373–381
 99. Yazaki M, Mitsuhashi S, Tokuda T, Kametani F, Takei YI, Koyama J, Kawamorita A, Kanno H, Ikeda SI (2007) Progressive wild-type transthyretin deposition after liver transplantation preferentially occurs onto myocardium in FAP patients. *Am J Transplant* 7(1):235–242
 100. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, Furtado E, Barroso E, Daniel J, Samuel D, Adam R, Karam V, Poterucha J, Lewis D, Ferraz-Neto BH, Cruz MW, Munar-Ques M, Fabregat J, Ikeda S, Ando Y, Heaton N, Otto G, Suhr O (2015) Liver transplantation for hereditary Transthyretin Amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 99(9):1847–1854
 101. Stangou AJ, Hawkins PN (2004) Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 17(5):615–620
 102. Koike H, Katsuno M (2019) Ultrastructure in Transthyretin Amyloidosis: from Pathophysiology to therapeutic insights. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7010011>
 103. Palladini G, Malamani G, Co F, Pistorio A, Recusani F, Anesi E, Garini P, Merlini G (2001) Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing Clin Electrophysiol* 24(8 Pt 1):1228–1233
 104. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, Schrier SL, Witteles RM (2014) Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm* 11(1):158–162

105. Sayed RH, Rogers D, Khan F, Wechalekar AD, Lachmann HJ, Fontana M, Mahmood S, Sachchithanantham S, Patel K, Hawkins PN, Whelan CJ, Gillmore JD (2015) A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis. *Eur Heart J* 36(18):1098–1105 (May)
106. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, Schonland SO, Goldschmidt H, Sack FU, Voss F, Becker R, Katus HA, Bauer A (2008) Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 5(2):235–240
107. Lin G, Dispenzieri A, Kyle R, Grogan M, Brady PA (2013) Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 24(7):793–798 (Jul)
108. Patel KS, Hawkins PN, Whelan CJ, Gillmore JD (2014) Life-saving implantable cardioverter defibrillator therapy in cardiac AL amyloidosis. *Bmj Case Rep.* <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-206600>
109. Lin G, Dispenzieri A, Brady PA (2010) Successful termination of a ventricular arrhythmia by implantable cardioverter defibrillator therapy in a patient with cardiac amyloidosis: insight into mechanisms of sudden death. *Eur Heart J* 31(12):1538
110. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norrekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ (2015) ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European society of cardiology (ESC). Endorsed by: association for European Paediatric and congenital cardiology (AEPIC). *Eur Heart J* 36(41):2793–2867
111. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, Epstein AE, Heidenreich PA, Jessup M, Kapa S, Kremers MS, Lindsay BD, Stevenson LW (2013) ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American college of cardiology foundation appropriate use criteria task force, heart rhythm society, American heart association, American society of Echocardiography, heart failure society of america, society for cardiovascular Angiography and interventions, society of cardiovascular computed Tomography, and society for cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 61(12):1318–1368
112. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL (2017) AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol* 72(14):e91–e220
113. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bansch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerstrand S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM (2013) 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 34(29):2281–2329
114. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, McConnell JP, Litzow MR, Gastineau DA, Tefferi A, Inwards DJ, Micallef IN, Ansell SM, Porrata LF, Elliott MA, Hogan WJ, Rajkumar SV, Fonseca R, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Zeldenrust SR, Snow DS, Hayman SR, McGregor CG, Jaffe AS (2004) Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 104(6):1881–1887
115. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Santhorawala V, Landau H, Falk R, Wells K, Solomon A, Wechalekar A, Zonder J, Dispenzieri A, Gertz M, Streicher H, Skinner M, Kyle RA, Merlini G (2012) Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 26(11):2317–2325

Förderpreis der Hans und Gertie Fischer-Stiftung Ausschreibung

Im Rahmen der 194. Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (RWGIM) in Dortmund am 29.11.-30.11.2019 unter Leitung von Professor Labenz wird der Hans und Gertie Fischer Preis verliehen.

Bei diesem Preis handelt es sich um einen Förderpreis für die beste aus dem deutschsprachigen Raum vorgelegte Arbeit aus den Gebieten der Allgemeinen Inneren Medizin oder der Kardiologie. Für den Preis werden herausragende klinische oder experimentelle Originalarbeiten berücksichtigt, die sich der Erforschung der Ursachen, der Behandlung oder der Prävention von fachspezifischen Erkrankungen widmen.

Vorraussetzung für die Bewerbung: Bewerber sollen die Forschungsergebnisse an einer Klinik oder Forschungseinrichtung des Landes Nordrhein-Westfalen erarbeitet haben.

Der Preis ist mit 10.000,00 EURO dotiert, und kann ggf. auf mehrere Arbeiten aufgeteilt werden.

Eine Publikation der Arbeit in der vorgelegten Form oder in ihrem Wesentlichen Inhalt darf zum Zeitpunkt der Bewerbung um den Hans und Gertie Fischer-Preis nicht länger als 12 Monate zurückliegen. Die Bewerbungsfrist für den Hans und Gertie Fischer Preis 2019 endet mit dem 04.11.2019. Bewerber werden gebeten, ihre Arbeit in dreifacher Ausfertigung unter Angabe eines Kurztitels, sowie durch Beifügung eines kurzen Lebenslaufes und Autor/in-Referates bis zum 28. Oktober 2019 einzureichen an den Vorstand der Hans und Gertie Fischer-Stiftung

Herrn Prof. Dr. med. G. V. Sabin
Chefarzt der Klinik für Kardiologie
Städtische Kliniken Mönchengladbach
GmbH
Elisabeth-Krankenhaus Rheydt
Kardiologie Sekretariat
Hubertusstraße 100
41239 Mönchengladbach
georg.sabin@sk-mg.de