

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-023-00653-w>

Angenommen: 15. November 2023

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2023



Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose

Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK), AG 40 Onkologische Kardiologie, und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN)

Roman Pfister¹ · Tim Hagenacker² · Uwe Heemann³ · Ute Hegenbart⁴ · Bettina Heidecker⁵ · Sebastian Kruck⁶ · Fabian Knebel^{7,8,9} · Lorenz Lehmann^{10,11,12} · Caroline Morbach¹³ · Christoph Rischpler¹⁴ · P. Christian Schulze¹⁵ · Ali Yilmaz¹⁶ · Christian Perings^{17,18}

¹Herzzentrum, Klinik III für Innere Medizin, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ²Klinik für Neurologie und Center for Translational Neuro- and Behavioral Science, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; ³Abteilung für Nephrologie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München, Deutschland; ⁴Medizinische Klinik V, Amyloidose-Zentrum, Universitätsklinikum, Heidelberg, Deutschland; ⁵Deutsches Herzzentrum der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁶Cardio Centrum Ludwigsburg Bietigheim, Bietigheim-Bissingen, Deutschland; ⁷Sana Klinikum Berlin Lichtenberg, Berlin, Deutschland; ⁸Deutsches Herzzentrum der Charité Berlin (DHZC), Berlin, Deutschland; ⁹ACCB (Amyloidosezentrum Charité Berlin), Berlin, Deutschland; ¹⁰Innere Medizin III, Abteilung für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹¹Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Standort Heidelberg/Mannheim, Heidelberg, Deutschland; ¹²Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ¹³Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz – Department für Klinische Forschung und Epidemiologie & Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ¹⁴Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland; ¹⁵Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ¹⁶Klinik für Kardiologie I Sektion für Herzbildgebung, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ¹⁷Klinik für Kardiologie, Elektrophysiologie, Pneumologie & Intensivmedizin, KLV Paulus GmbH, Klinikum Lünen, Lünen, Deutschland; ¹⁸Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autorinnen und Autoren gewählten Genderform. Bei der Verwendung des generischen Maskulinums als geschlechtsneutrale Form sind alle Geschlechter impliziert.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hintergrund

Amyloidosen sind eine Gruppe heterogener, erworbener oder genetisch bedingter Erkrankungen, die sich durch eine lokale oder systemische Ablagerung von fibrillären Eiweißen (Amyloidfibrillen) auszeichnen und von sehr unterschiedlichen Ausgangsproteinen ableiten. In den letzten Jahren war eine substanzielle qualitative und quantitative Veränderung in der Detektion der Amyloidoseerkrankungen zu beobachten. Bevölkerungsbasierte, administrative Gesundheitsdaten zeigen über die letzten 20 Jahre einen kontinuierlichen

Anstieg von Prävalenz und Inzidenz kardialer Amyloidosen [1, 2]. Gleichzeitig findet sich eine konstante Rate an Neuerkrankungen bei der Leichtkettenamyloidose (AL) [3]. Auch Daten aus Deutschland beschreiben eine stetige Zunahme von Fällen mit Amyloidose und gleichzeitiger Herzinsuffizienz [4]. Die temporale Veränderung der demografischen und klinischen Charakteristika dieser Patienten deutet an, dass die prozentuale Häufigkeit der AL abnimmt, während die Häufigkeit der Wild-Typ-Transsthyretin-Amyloidose (wt-ATTR) deutlich zunimmt. In eine ähnliche Richtung weisen Beobachtungen

in Referenzzentren für Amyloidoseerkrankungen und aus einem großen deutschen Amyloidoseregister, die einen steilen Anstieg an Erstvorstellungen von wt-ATTR-Fällen berichtet haben [5]. Ergänzend zeigen aktuelle Screeningstudien konsistent 5–16% ATTR-Kardiomyopathien bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion oder seniler Aortenklappenstenose [6, 7], sodass in den aktuellen Inzidenzziffern das volle Ausmaß unerkannter kardialer ATTR-Fälle vermutlich noch nicht voll abgebildet ist.

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) hat 2020 erstmalig ein Positionspapier zur kardialen Amyloidose veröffentlicht [8]. Darin wurde der aktuelle Wissensstand zu Pathophysiologie, Klinik, Diagnose und Therapie zusammengefasst, um das Bewusstsein für die Erkrankung zu stärken und Empfehlungen für die praktische Umsetzung der spezifischen Diagnostik und Therapie zu liefern. Die im selben Zeitraum erfolgte Zulassung des ersten Prognose-verbessernden Medikaments für die Behandlung der ATTR-Kardiomyopathie in Deutschland steigerte sprunghaft die Wahrnehmung der Erkrankung in der klinischen Routine (■ Tab. 1), was qualitativ und quantitativ neue Anforderungen an die existierenden Versorgungsstrukturen für Amyloidosepatienten bedeutet.

Bis vor Kurzem wurden Amyloidosen in der Breitenversorgung meist zufällig histopathologisch entdeckt und in wenigen spezialisierten Zentren behandelt. Im Zuge der oben beschriebenen Entwicklung haben sich in den letzten Jahren neben einigen universitär angesiedelten Amyloidosezentren auch regionale, oft wenig standardisierte Individualkonzepte entwickelt, um den steigenden Versorgungsbedarf an wt-ATTR-Patienten zu gewährleisten und einer regionalen Unterversorgung entgegenzuwirken. In der kardiologischen Breitenversorgung besteht insgesamt noch wenig Erfahrung und demzufolge Unsicherheit bei der Diagnosestellung, Therapieeinleitung und Überwachung von Patienten mit kardialer Amyloidose. Zusätzlich besteht die Herausforderung, die Diagnostik und Therapie zeitgerecht in einer interdisziplinären Kooperation meist im ambulanten Setting zu koordinieren. Außerdem fehlen

Amyloidosen zählten historisch zu den seltenen Erkrankungen und wurden oft zentralisiert in wenigen spezialisierten Zentren versorgt. Resultierend aus den Fortschritten in der nichtinvasiven kardialen Diagnostik sowie gesteigerter Krankheitswahrnehmung und vorangetrieben durch die erstmalige Verfügbarkeit von kausalen Therapieoptionen, kam es in den letzten Jahren zu einer deutlich häufigeren Detektion der Amyloidose mit einem Anstieg der Inzidenz bei Transthyretin-Kardiomyopathien. Angesichts der neuen, wenngleich kostenintensiven medikamentösen Therapieformen macht diese Entwicklung eine Versorgungsausweitung notwendig. Dies muss unter Einbezug der kardiologischen Primärversorger und interdisziplinärer Amyloidosenetzwerke mit Implementierung transsektoraler Netzwerkstrukturen erfolgen, um die flächendeckende Versorgung dieser Patienten mit hohen Prozess- und Qualitätsstandards sicherzustellen. Das hier vorgelegte Konsensuspapier beschreibt die Voraussetzungen für den Aufbau dieser Versorgungsstrukturen mit dem Ziel, eine hochqualitative und zeitgerechte Behandlung von Patienten mit Amyloidose zu ermöglichen.

Schlüsselwörter

MRT · HFpEF · Kardiomyopathie · Netzwerk · Primärversorgung

für die verfügbaren, kostenintensiven Behandlungsoptionen bei Amyloidose klare Selektionskriterien für Patienten mit hohem Therapienutzen wie auch Kriterien für das evtl. Beenden der Therapie.

Ziel des hier vorgelegten Konsensuspapiers ist es, a) Anforderungen an Diagnosestellung, Therapieinitiation und Überwachung zu beschreiben, b) damit die Voraussetzungen für standardisierte Versorgungsstrukturen für Patienten mit kardialer Amyloidose angepasst an die veränderten epidemiologischen Anforderungen zu schaffen und c) eine qualitativ hochwertige und zeitgerechte Behandlung der Patienten zu ermöglichen. Die Inhalte richten sich an Kardiologen aller Versorgungssektoren und Ärzte anderer Fachrichtungen, die Patienten mit kardialer Amyloidose behandeln.

Versorgungsstruktur

Getrieben durch die gestiegenen Patientenzahlen im Bereich der wt-ATTR ist die Ausweitung der Versorgungskapazitäten mit Integration der kardiologischen Primärversorger sowohl im ambulanten Bereich als auch in Krankenhäusern ein vorrangiges Ziel (■ Abb. 1). Dies setzt eine strukturierte, transsektorale Zusammenarbeit zwischen Primärversorgern und interdisziplinären Amyloidosenetzwerken mit standardisierter und klar definierter Aufgabenverteilung und Patientenzugängen voraus. Eine allgemein anerkannte Definition eines Amyloidosenetzwerks existiert bis-

lang nicht und ist auch nicht Anspruch dieses Papiers. Im Sinne dieses Konsensuspapiers beschreibt der Begriff „Amyloidosenetzwerk“ eine interdisziplinäre Verbundstruktur mit diagnostischer und therapeutischer Expertise auf dem Gebiet der Amyloidose. Das Netzwerk sollte über eine Infrastruktur für Diagnose und Therapie der Amyloidoseerkrankungen sowie deren potenzielle Komorbiditäten verfügen, die in der Versorgung komplementär zur kardiologischen Primärversorgung steht und Abläufe vom klinischen Verdachtsmoment bis zur Therapieeinleitung beschleunigt und vollständig abbildet. Die ■ Tab. 2 listet die relevanten strukturellen Voraussetzungen eines Amyloidosenetzwerks auf.

Transsektorale Netzwerkstrukturen haben sich in den letzten Jahren auf Initiative der DGK im Bereich der Herzinsuffizienz etabliert [9]. Die Autoren erachten es für sinnvoll, derartige Strukturen für die Versorgung von Patienten mit kardialer Amyloidose, die sich klinisch überwiegend als Herzinsuffizienz manifestiert, auszubauen. Aufgrund der per Zertifizierung vorgegebenen strukturellen Anforderungen an überregionale „Heart Failure Unit“ (HFU)-Zentren – insbesondere die Netzwerkbildung mit Niedergelassenen und Kliniken, Kooperationen mit Amyloidose-relevanten Fachdisziplinen wie Nephrologie, Hämatologie und Neurologie und kardiovaskulären Diagnostikeinrichtungen eines Maximalversorgers – bietet sich die Einrichtung eines Amyloidosenetzwerks dort an [10]. Aktuell existieren allerdings noch

Tab. 1 In Deutschland zugelassene Therapien für Amyloidose (Stand 9/2023)	
Wirkstoff (Präparat)	Indikation
Tafamidis-Meglumin (Vyndaquel®) 20 mg/Tag p.o.	ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium I
Tafamidis (Vyndaquel®) 61 mg/Tag p.o.	ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie
Inotersen (Tegsedi®) 284 mg s.c./Woche	Hereditäre ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium I und II
Patisiran (Onpattro®) 300 µg/kg i.v. alle 3 Wochen	Hereditäre ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium I und II
Vutrisiran (Amvuttra®) 25 mg s.c. alle 3 Monate	Hereditäre ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie Stadium I und II (und Progress zu III unter laufender Therapie)
Daratumumab (Darzalex®)	In Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason bei systemischer AL-Amyloidose

AL Leichtkettenamyloidose, ATTR Transthyretin-Amyloidose

Tab. 2 Expertenkonsensus für die Anforderungen an ein Amyloidosenetzwerk	
<i>Zu beteiligende Fachrichtungen</i>	Hämatologie/Onkologie (Expertise in Plasmazell- und B-Zell-Erkrankungen, ggf. Stammzelltransplantation)
	Humangenetik
	Kardiologie (Expertise in Bildgebung, Herzinsuffizienz, interventioneller Kardiologie, Elektrophysiologie)
	Nephrologie
	Neurologie (Expertise in Erkrankungen des peripheren Nervensystems und genetisch basierten Therapieverfahren)
	Nuklearmedizin
	Pathologie (Expertise in Subtypisierung von Amyloidosen)
<i>Techniken</i>	Bildgebung (Echokardiographie inklusive Deformationsbildgebung, Kardio-MRT, Skelettszintigraphie)
	Gewebeprobeentnahmen (Myokardbiopsie, Bauchfettbiopsie, Knochenmarkpunktion, Magen-Darm-, Nieren-, Nervenbiopsie)
	Neuroelektrophysiologie
<i>Therapien</i>	Leitlinienbasierte Systemtherapie (Onkopedia)
	Dialyse
	Organtransplantationen (Niere, Herz, Stammzellen), ggf. über strukturierte Kooperationen mit Transplantationszentren
	Alle zugelassenen spezifischen Amyloidosetherapien (s. Tab. 1)
<i>Struktur</i>	Regelmäßige interdisziplinäre Fallbesprechungen und deren Dokumentation
	Standard Operating Procedures zu Diagnose- und Behandlungspfaden
	Teilnahme an Therapiestudien
	Fortbildungsveranstaltungen
	Netzwerkbildung

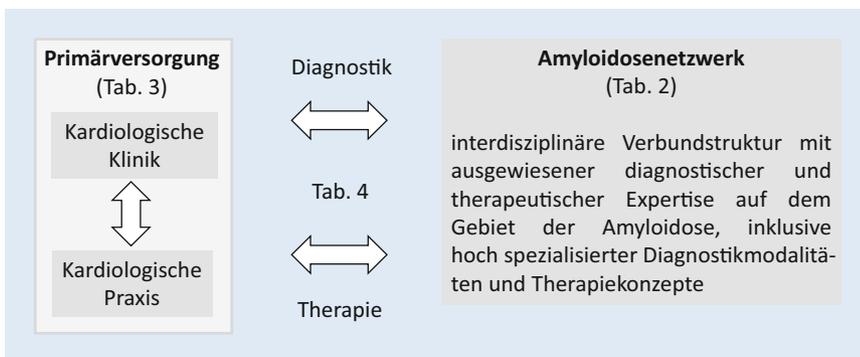


Abb. 1 ▲ Interaktionen im Amyloidosenetzwerk

deutlich weniger Amyloidosenetzwerke als überregionale HFU-Zentren.

Die Versorgung von Amyloidosepatienten in Netzwerken mit strukturierter Aufgabenteilung wird auch im aktuellen Positionspapier der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfohlen [11]. Die Ausgestaltung des Netzwerkes muss sich in Analogie zu den Herzinsuffizienznetzwerken den regionalen Voraussetzungen anpassen [9]. Die regionale Verfügbarkeit und Expertise im Bereich der erweiterten Bildgebung (Nuklearmedizin, Kardio-MRT) sollte dem ambulanten Primärbehandler bekannt und mit dem kooperierenden Amyloidosenetzwerk abgestimmt sein, um Zeitverzögerungen in der Diagnostik zu vermeiden. Kommunikationswege für konsiliarische Anfragen, Befundübermittlung, Konzeptbesprechungen und Patientenvorstellungen müssen unter Berücksichtigung von technischen Voraussetzungen und der Größe des Einzugsgebietes eingerichtet werden, damit die Diagnostik zeitgerecht ablaufen und die bestmögliche Behandlung für den einzelnen Patienten gefunden wird. Eine wesentliche Limitation für das Durchführen virtueller Fallbesprechungen oder telefonisch bzw. per E-Mail erstellter Konsile stellen bislang noch fehlende Vergütungsstrukturen dar.

Primärversorgung

Diagnostik

Bei der Initiierung der Diagnostik kommt dem Primärversorgenden eine Schlüsselrolle zu ([Tab. 3](#)). Aktuell ist der Trigger für eine weiterführende Diagnostik meist eine auffällige Verdickung des Myokards. Die Schwelle hierfür liegt oft hoch. Pati-

Tab. 3 Aufgabenbereiche der kardiologischen Primärversorgung bei der Versorgung von Amyloidosepatienten (Expertenkonsensus)	
Zielpopulation für Screening auf kardiale Amyloidose	Myokarddicke ≥ 12 mm (ohne erklärende unzureichend kontrollierte Hypertonie oder Hochleistungssport)
	<i>PLUS mindestens eines der folgenden Kriterien:</i> Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion Senile Aortenklappenstenose/Z. n. TAVI
	<i>Weitere suggestive Risikofaktoren für das Vorliegen einer kardialen ATTR („Red Flags“) sind:</i> Alter ≥ 65 Jahre Beidseitiges Karpaltunnelsyndrom (cave: bei OP an Histologie denken) Lumbosakrale Spinalkanalstenose Spontane Bizepssehnenruptur Rasch progrediente, immobilisierende Polyneuropathie
Basisdiagnostik	Biomarker (BNP/NT-proBNP, hochsensitives Troponin)
	Immunfixation Serum/Urin und quantitativ freie Leichtketten Serum
	Erweiterte Bildgebung: Skelettszintigraphie oder Kardio-MRT
Therapieweiterverordnung	Berücksichtigung von regionalen Ausnahmeregelungen der Budgetrelevanz
Therapiemonitoring	Verträglichkeit der Therapie
	Kriterien für Progress (6-monatlich: klinischer Gesamtzustand u. a. bei Alltagsaktivitäten, Anzahl Hospitalisierungen, 12-monatlich: EKG, Echokardiographie)
	Diagnostik und Behandlung von kardialen Amyloidosekomplikationen (Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen)
Genetik	Bei erkranktem Indexpatienten als Basis für mögliches Familienscreening/humangenetische Beratung und Therapieentscheidung
	Prädiktoren für genetische Ursache bei Älteren > 70 Jahre: weibliches Geschlecht, extrakardiale Manifestationen
	Laborüberweisungsschein 10 (Budget neutral!)
Abkürzungen: wie in Abb. 2 und Tab. 1	

enten werden im Mittel 2,5 Jahre unter der Diagnose „hypertrophe Kardiomyopathie“ geführt, bevor eine kardiale Amyloidose diagnostiziert wird [12]. Viele Patienten werden deshalb erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium behandelt. Generell ist die kardiologische Basisdiagnostik mit EKG und Echokardiographie im frühen Krankheitsstadium wenig spezifisch für eine Amyloidose [13]. Die Empfindlichkeit neuerer Parameter wie dem regionalen Verteilungsmuster des longitudinalen Strains („apical sparing“) ist in frühen Krankheitsstadien ebenfalls eingeschränkt [14]. Aktuelle Empfehlungen der ESC betonen deshalb für Risikopopulationen den zeitnahen Beginn eines Amyloidosescreenings auch ohne Vorliegen eindeutig wegweisender Befunde in der kardiologischen Basisdiagnostik [11]. Grundsätzlich muss jede Verdickung des linksventrikulären Myokards auf 12 mm oder mehr als abklärungsbedürftig aufgefasst werden, sofern sie nicht durch eine Druckbelastung erklärbar ist (z. B. im Rahmen

einer unkontrollierten arteriellen Hypertonie).

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer kardialen Amyloidose hängt stark von den klinischen Begleitumständen ab. Sie liegt bei Patienten mit zusätzlich vorliegender Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), seniler Aortenklappenstenose/Zustand nach TAVI oder bilateralem Karpaltunnelsyndrom bei über 10% [7]. Der stärkste, krankheitsunabhängige Prädiktor einer kardialen Amyloidose ist das Patientenalter. In verschiedenen Empfehlungen wurde deswegen ein Altersgrenzwert zwischen 60 und 65 Jahre für ein Screening auf kardiale Amyloidose mit erweiterter Bildgebung bei Patienten mit unerklärter Myokarddicke ≥ 12 mm und HFpEF oder Aortenstenose aufgeführt [8, 11]. Studien zur Screeningeffektivität bei unterschiedlichen Risikopopulationen gibt es nicht, bis auf einen Bericht, der sich auf TAVI-Patienten bezieht [15]. Trotz der nur indirekten Evidenz über Prävalen-

zen innerhalb von Risikogruppen sollte das Konzept des Screenings auf kardiale Amyloidose als wichtige Maßnahme für das Identifizieren von frühen Stadien der Erkrankung unterstützt werden. Bei der Patientenselektion für das Screening sollte pragmatisch frühzeitig der potenzielle Nutzen einer spezifischen Amyloidosetherapie im Kontext der Gesamtmorbidität des Patienten und des Stadiums der Herzinsuffizienz berücksichtigt werden. Neben den bekannten „Red Flags“ in EKG und Echokardiographie kann bei grenzwertigen Fällen mit geringer Myokardverdickung (12–13 mm) die Bestimmung der Biomarker für die Entscheidung zum Screening hilfreich sein. Bei Troponin T < 14 ng/l und NT-proBNP < 180 pg/ml [16] kann eine kardiale Amyloidose mit hoher Wahrscheinlichkeit (99,5% negativer Wert) ausgeschlossen werden, sodass eine Befundkontrolle nach 6 Monaten als Primärkonzept vertretbar ist.

Die wesentlichen Zeitverzögerungen zwischen Verdachtsäußerung im Rahmen einer kardiologischen Untersuchung und der definitiven Diagnose einer Amyloidose ergeben sich meist aus fehlender Diagnostik auf eine monoklonale Gammopathie, Unsicherheiten in Bezug auf die Methodenwahl der weiterführenden Bildgebung, fehlenden Kapazitäten/Kostenerstattung des Kardio-MRTs im ambulanten Setting und unnötiger Durchführung von Biopsien zusätzlich zur schon eindeutigen Bildgebung. Entscheidend für eine zeitgerechte Diagnosestellung ist somit ein strukturierter Algorithmus kombiniert mit einer niederschweligen Kommunikation mit einem Amyloidosenetzwerk bei den unten beschriebenen Befundkonstellationen ([Abb. 2](#)). Die Untersuchung auf eine monoklonale Gammopathie sollte direkt mit der Verdachtsäußerung einer kardialen Amyloidose beim primär behandelnden Arzt erfolgen, weil der laborchemische Verdacht auf eine AL-Amyloidose (Nachweis einer monoklonalen Gammopathie entweder in der Immunfixation oder erhöhte freie Immunglobulin-Leichtkettenpiegel im Serum mit abnormalem Kappa/lambda-Quotienten) das weitere diagnostische Vorgehen beeinflusst und eine umgehende hämatologische Vorstellung indiziert. Dies ist von herausragender Bedeutung, da bei AL-Amyloidose mit fort-

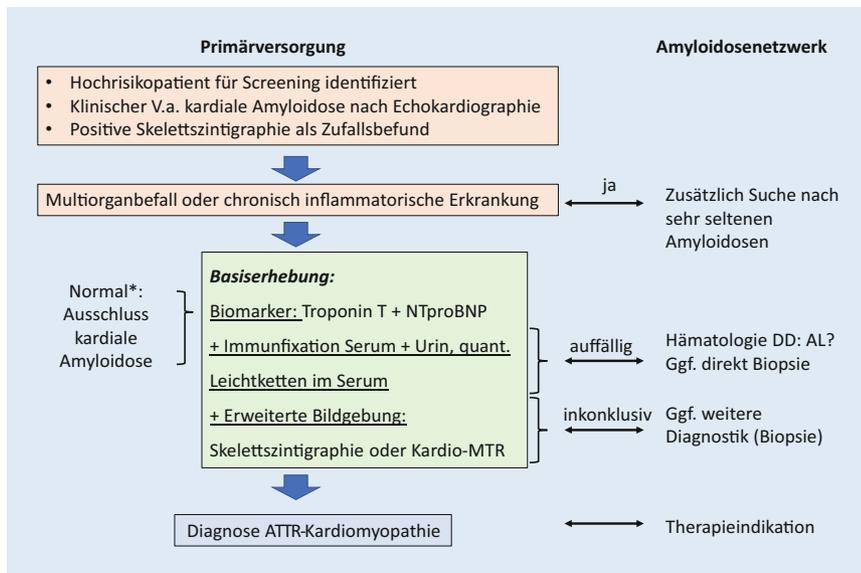


Abb. 2 ▲ Transsektorale Diagnostik bei kardialer Amyloidose. *Grenzwerte: Troponin T <14 mg/l und NT-proBNP <180 ng/l. AL Leichtkettenamyloidose, ATTR Transthyretin-Amyloidose, DD Differenzialdiagnose, MRT Magnetresonanztomographie, NTproBNP N-terminales pro-Brain Natriuretisches Peptid

geschrittener Herzinsuffizienz die Lebenserwartung unbehandelt bei ca. 6 Monaten liegt, durch frühzeitigen Therapiebeginn aber entscheidend verlängert werden kann [17].

In Bezug auf die weiterführende Bildgebung wird in den aktuellen Leitlinien das Kardio-MRT und die Skelettszintigraphie empfohlen [8, 11]. Für eine detaillierte Beschreibung der beiden Methoden und ihrer Limitationen verweisen wir auf das Positionspapier der DGK [8]. Für beide Methoden gilt: Sie können nicht zwischen AL- und ATTR-Amyloidose unterscheiden. Dies ist nur in Kombination mit laborchemischen Untersuchungen (Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie) möglich. Sie können inkonklusive Befunde ergeben (s. **Abb. 2**, z. B. Perugini-I-Stadium in der Skelettszintigraphie), und sie können zu falsch negativen Befunden führen (z. B. Skelettszintigraphie bei einigen hereditären ATTR-Formen und Kardio-MRT bei sehr frühen Krankheitsstadien), was im Einzelfall die Rücksprache mit einem Amyloidosenetzwerk notwendig macht. Bei eindeutiger kardialer Anreicherung (Perugini-Stadium II oder III) in der Skelettszintigraphie kann die Diagnose ATTR-Kardiomyopathie bei Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie komplett nichtinvasiv gestellt werden, was für die Mehrzahl der Fälle zutrifft [18]. Bei dem Kardio-MRT gilt

es zu beachten, dass in vielen Fällen zwar auch die sichere Diagnose einer kardialen Amyloidose gestellt werden kann [19, 20], aber hierfür eine ausreichende MRT-Expertise vorliegen muss und eine alleinige MRT-basierte Diagnose bisher für die Einleitung einer spezifischen Therapie unzureichend ist. Die Verfügbarkeit im ambulanten Bereich und die notwendige fachliche Expertise für das Kardio-MRT sollten regional mit dem kooperierenden Amyloidosenetzwerk besprochen werden.

Bei Diagnose einer ATTR-Amyloidose sollte unter dem Gesichtspunkt eines Familienscreenings und der erweiterten Behandlungsoptionen bei Nachweis einer genetischen Form jedem Patienten eine genetische Untersuchung angeboten werden. Auch bei über 70-Jährigen wurde in ausgewählten Patientengruppen (Frauen, extrakardiale Organmanifestation) in bis zu 13% eine kausale Mutation im Transthyretin-Gen gefunden [21]. Die Gendiagnostik kann bei Patienten mit manifester ATTR jeder Arzt ohne human-genetische Zusatzqualifikationen und ohne Belastung des Praxisbudgets (direkte Abrechnung zwischen Laborinstitution und Kassenärztlicher Vereinigung [KV]) einleiten.

Therapie

Die ambulante Langzeitbehandlung von Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose erfolgt meist unter kardiologischer Führung. Hier bestehen die Aufgaben in der Verordnung der Medikation, dem Erkennen und Behandeln evtl. kardialer Komplikationen der Amyloidose (Herzinsuffizienz, Klappenvitien, Rhythmusstörungen) und der regelmäßigen Überprüfung der Therapieindikation respektive eines fortbestehenden Therapienutzens. Bislang waren viele Niedergelassene v. a. aufgrund der hohen Kosten zurückhaltend bei der Verordnung der Medikation. Hierzu sei angemerkt, dass für ausgewählte Präparate Ausnahmeregelungen bezüglich der Budgetrelevanz bestehen. Da sowohl Neuzulassungen für Amyloidosemedikamente als auch Medikamentenbudgetregelungen dynamisch sind und sich für KV-Regionen unterscheiden können, wird an dieser Stelle auf die aktuellen Regelungen in der zuständigen KV-Region verwiesen, die meist auch bei den entsprechenden Amyloidosenetzwerken erfragt werden können.

Bei der Bewertung von Verlaufsuntersuchungen muss berücksichtigt werden, dass die aktuell verfügbare Behandlung der kardialen ATTR-Amyloidose mit Tafamidis meist nur zu einer Verlangsamung der Progression oder Stabilisierung der Erkrankung führt [22]. Es geht also bei der Nachsorge und dem Erfassen eines Therapieansprechens nicht um den Nachweis einer Verbesserung von Symptomatik oder kardialer Funktion, sondern um das Erkennen eines Progresses der Erkrankung. Die Zeitintervalle und Art des Therapiemonitorings sind bisher nicht validiert und unterscheiden sich in verschiedenen Leitlinien [23]. Allein aufgrund der kleinen Packungsgrößen von Tafamidis (nur als N1 verfügbar) ist eine regelmäßige Vorstellung des Patienten notwendig. Eine Erhebung des klinischen Gesamtzustandes inklusive Funktionalität mit Aktivitäten des täglichen Lebens und Häufigkeit von Hospitalisierungen als Basis für das Fortführen der Therapie sollte mindestens halbjährlich erfolgen. Eine kardiologische Verlaufskontrolle mit EKG, Langzeit-EKG und Echokardiographie zum Erkennen von Amyloi-

Tab. 4 Kriterien für die Mitbehandlung in einem Amyloidosenetzwerk (Expertenkonsensus)
<i>Diagnostik bei klinischem Verdacht auf kardiale Amyloidose</i> und: – negative/nicht eindeutige Befunde in Skelettszintigraphie und/oder kardialer MRT – Nachweis einer monoklonalen Gammopathie – positive Skelettszintigraphie als Zufallsbefund ohne kardialen Phänotyp – mutmaßlicher extrakardialer Amyloidosebefall – Hinweis auf sehr seltene Amyloidose (Dialyse oder chronisch inflammatorische Erkrankungen)
<i>Hereditäre ATTR oder Genanlageträger</i>
<i>Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien</i>
<i>Therapie:</i> – Indikationsstellung bei Erstdiagnose (ggf. Erstverordnung, Evaluation von Studientherapien) – Indikationsprüfung bei Progress unter Therapie – Gesicherte kardiale Amyloidose mit Multiorganbefall – Junge Patienten mit Potenzial für erweiterte Behandlungen (Organ- oder Stammzelltransplantation)

dosekomplikationen sollte jährlich erfolgen [8].

Patienten mit genetischer ATTR- (v-ATTR-)Amyloidose und/oder im Vordergrund stehender neurologischer Beteiligung kann die Behandlung mit Gene-Silencern angeboten werden. Diese Patienten sollten kardiologisch begleitet werden, um kardiale Manifestationen der Amyloidose (s. oben) frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die kausale Therapie der AL-Amyloidose erfolgt durch Hämatologen. Begleitend sollte aber auch hier ein kardiologisches Monitoring erfolgen, um neben kardialen Komplikationen der Amyloidose mögliche kardiotoxische Nebenwirkungen der Kausaltherapie zu erkennen bzw. ein erfolgreiches oder fehlendes Organansprechen am Herzen zu dokumentieren. Die Nachsorge dieser Patienten läuft oft ohnehin primär an Amyloidosezentren.

Kriterien für Mitbehandlung im Amyloidosenetzwerk

Die in **Abb. 2** dargestellte strukturierte Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine kardiale Amyloidose ist, falls möglich, ambulant in der Primärversorgung durchzuführen. Die Mitbetreuung in einem Amyloidosenetzwerk sollte erfolgen, wenn die Notwendigkeit von Fachdisziplin-übergreifenden Diagnostik- und Therapieentscheidungen besteht oder wenn hoch spezialisierte Diagnostikmodalitäten und Therapiekonzepte erforderlich sind.

Diagnostik

Die Notwendigkeit einer interdisziplinären Bewertung ergibt sich bei klinischen Hinweisen auf andere, seltene Amyloidosen (u.a. chronisch entzündliche Erkrankungen als mögliche Ursache einer Serumamyloid A-abgeleiteten Amyloidose Typ AA, Multiorganbefall als mögliche Ursache einer vom Apolipoprotein AI abgeleiteten hereditären Amyloidose Typ AApoA-I), Nachweis einer monoklonalen Gammopathie und nicht eindeutigen Befunden in der erweiterten Bildgebung (Perugini Stadium I in der Skelettszintigraphie oder inkonklusiver MRT-Befund, **Tab. 4**).

Im Zuge des wachsenden Bewusstseins um die Bedeutung der Amyloidose werden zunehmend Patienten mit kardialer Anreicherung in Skelettszintigraphiebefunden als Nebenbefund bei rheumatologischer oder onkologischer Diagnostik oder aber mit Amyloidnachweis aus operativ gewonnenen Biopsaten bei Patienten mit Karpaltunneldekompression vorgestellt [24]. Auch diese Patienten sollten zunächst die standardisierte Diagnostik in der Primärversorgung durchlaufen. Für diese Fälle muss betont werden, dass erstens die diagnostische Aussage der Skelettszintigraphie bei Fehlen von Amyloidose-typischen morphologischen und funktionellen Veränderungen am Herzen (Myokardverdickung > 12 mm, diastolische Dysfunktion ≥ Grad 2 und/oder Apical Sparing des globalen longitudinalen Strains) nicht validiert sind und entweder eine ergänzende Kardio-MRT-Diagnostik oder direkt eine bi-optische Sicherung für die Diagnose einer kardialen ATTR-Ablagerung zu fordern ist [25]. Zweitens besteht die Indikation zur

Therapie mit Tafamidis bei ATTR-Nachweis nur bei Vorliegen einer Kardiomyopathie, also einer Verdickung des interventrikulären Septums über 12 mm in Analogie zu den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie – wobei betont werden muss, dass die Kardiomyopathie auch „asymptomatisch“ vorliegen kann [22].

Therapie

Der Prozess der finalen Diagnose und Indikationsstellung der Kausaltherapie sollte aufgrund der Komplexität der Amyloidoseerkrankungen, der hohen Kosten der verfügbaren Therapeutika und der Dynamik der Neuzulassungen und Verfügbarkeit präklinischer Präparate unter Studienbedingungen interdisziplinär, idealerweise in einem Amyloidosenetzwerk erfolgen.

Die Definition der Patienten mit ATTR-Kardiomyopathie, die einen besonderen Nutzen einer krankheitsmodifizierenden Therapie mit Tafamidis haben, ist auch nach erweiterten Post-hoc-Auswertungen der ATTR-ACT-Studie bislang nicht abschließend geklärt [26]. Einigkeit besteht, dass Patienten im frühen Stadium, also entsprechend NYHA I und II, und ohne relevante Komorbiditäten profitieren, während Patienten im sehr fortgeschrittenen NYHA-Stadium IV nicht profitieren [27]. Der klinische Nutzen im NYHA-Stadium III ist aufgrund der in der ATTR-ACT-Studie beobachteten erhöhten kardiovaskulären Hospitalisierungsrate begrenzt und auch hinsichtlich der symptomatischen Stabilisierung geringer als in den frühen NYHA-Stadien [22, 26]. Aufgrund der oft unscharfen Abgrenzung der NYHA-Stadien II und III ist unter Berücksichtigung der Konsequenz einer Therapieablehnung eine differenzierte Bewertung notwendig. Die Erstverschreibung des Präparates kann im Amyloidosenetzwerk erfolgen, was die Anforderung der Fachinformation nach einem „in der Behandlung von Patienten mit Amyloidose oder Kardiomyopathie erfahrenen Arzt“ bedient und den Kollegen der Primärversorgung Sicherheit bei der Weiterverordnung gibt. Die klinische Frage eines Therapieabbruchs bei mutmaßlich fehlendem Nutzen kann sich ergeben, wenn Patienten nach längerer Therapie eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und/oder ihrer altersassoziier-

ten, nichtkardialen Morbidität erfahren. Wenngleich Kriterien zur Definition des Progresses einer kardialen Amyloidose vorgeschlagen wurden [28], sind diese nicht für die Entscheidung zum Therapieabbruch validiert. Angesichts fehlender eindeutiger Kriterien für einen Therapieabbruch sollte insbesondere der klinische Gesamtzustand des Patienten Eingang in die Entscheidungsfindung finden, die Argumente sollten interdisziplinär ausgetauscht und die Entscheidung zum Therapieabbruch nachvollziehbar dokumentiert sein. Im Nachgang muss diese Empfehlung einfühlbar mit den Betroffenen sowie den eingebundenen Versorgern kommuniziert werden.

Therapien der AL und seltener Amyloidosen wie AA- und v-ATTR-Amyloidosen werden meist an spezialisierten Zentren durchgeführt und nachgesorgt. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz der kardialen Amyloidosebeteiligung für die Therapierbarkeit und die Prognose sind eine interdisziplinäre Primärbewertung und Nachsorge dieser Patienten unter kardiologischer Beteiligung auch bei primär extrakardialer Erkrankungsmanifestation essenziell [29].

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Roman Pfister

Herzzentrum, Klinik III für Innere Medizin, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
roman.pfister@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org> bei der entsprechenden Publikation.

Care of patients with cardiac amyloidosis. Consensus paper of the German Cardiac Society (DGK), Working Group 40 Oncological Cardiology and the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO), the German Society for Neurology (DGN) and the German Society for Nephrology (DGfN)

Historically amyloidosis was regarded as an orphan disease and was often treated centralized in a few specialized centers. Resulting from advances in noninvasive cardiac diagnostics, increased disease awareness and first availability of causal treatment, amyloidosis was detected more frequently in recent years and the incidence of transthyretin cardiomyopathy increased. In the context of new, albeit cost-intensive drug treatment forms, the observed developments necessitate the expansion of amyloidosis care structures. In order to provide comprehensive care of amyloidosis patients with high quality and standardized procedures, both primary care and interdisciplinary centers need to be embraced in transsectoral networks. This consensus paper describes the requirements for the implementation of such network structures with the aim to provide high-quality and timely care of patients with amyloidosis.

Keywords

MRI · HFpEF · Cardiomyopathy · Network · Primary care

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

Literatur

- Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y et al (2019) Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service medicare beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail* 12:e5407
- Westin O, Butt JH, Gustafsson F et al (2021) Two Decades of Cardiac Amyloidosis: A Danish Nationwide Study. *Jacc CardioOncol* 3:522–533
- Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS (2018) Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2:1046–1053
- Ney S, Ihle P, Ruhnke T et al (2023) Epidemiology of cardiac amyloidosis in Germany: a retrospective analysis from 2009 to 2018. *Clin Res Cardiol* 112:401–408
- Porcari A, Allegro V, Saro R et al (2022) Evolving trends in epidemiology and natural history of cardiac amyloidosis: 30-year experience from a tertiary referral center for cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med* 9:1026440
- Musigk N, Heidecker B (2022) Transthyretin amyloidosis: the picture is getting clearer. *Eur J Heart Fail* 24:1697–1699
- Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A et al (2022) Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 24:1677–1696
- Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F et al (2021) Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol* 110:479–506
- Luedike P, Papatheanasiou M, Schmack B et al (2023) Structural components for the development of a heart failure network. *Esc Heart Fail* 10:1545–1554
- Pauschinger M, Störk S, Angermann CE et al (2022) Aufbau und Organisation von Herzinsuffizienz-Netzwerken (HF-NETs) und Herzinsuffizienz-Einheiten (Heart Failure Units [HFUs]) zur Optimierung der Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz – Update 2021: Gemeinsame Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. gemeinsam mit der DGTHG, der ALKK und dem BNK. *Kardiologie* 16:142–159
- Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al (2021) Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur J Heart Fail* 23:512–526
- Tini G, Milani P, Zampieri M et al (2023) Diagnostic pathways to wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a multicentre network study. *Eur J Heart Fail* 25:845–853
- AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG et al (2021) Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 6:1267–1274
- Boldrini M, Cappelli F, Chacko L et al (2020) Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 13:909–920
- Nitsche C, Scully PR, Patel KP et al (2021) Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 77:128–139
- Vergaro G, Castiglione V, Aimo A et al (2023) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T hold diagnostic value in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 25:335–346
- Oubari S, Hegenbart U, Schoder R et al (2023) Daratumumab in first-line treatment of patients

- with light chain amyloidosis and Mayo stage IIIb improves treatment response and overall survival. *Haematologica*. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283325> (Published online July 13, 2023)
18. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al (2016) Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 133:2404–2412
 19. Slivnick JA, Alvi N, Singulane CC et al (2023) Non-invasive diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis utilizing typical late gadolinium enhancement pattern on cardiac magnetic resonance and light chains. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 24:829–837
 20. Chatzantonis G, Bietenbeck M, Elsanhoury A et al (2021) Diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance in comparison to endomyocardial biopsy in cardiac amyloidosis: a multi-centre study. *Clin Res Cardiol* 110:555–568
 21. Maestro-Benedicto A, Vela P, de Frutos F et al (2022) Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 24:2367–2373
 22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al (2018) Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *n Engl J Med* 379:1007–1016
 23. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M et al (2022) Critical comparison of documents from scientific societies on cardiac amyloidosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 79:1288–1303
 24. Ney S, Pennig L, Faßbach M, Hohmann C, Pfister R (2023) Imaging modalities in early cardiac transthyretin amyloidosis: who is first? *Clin Res Cardiol* 112:450–453
 25. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S et al (2019) ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 2 of 2—diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Card Fail* 25:854–865
 26. Sperry BW, Hanna M, Maurer MS et al (2023) Association of tafamidis with health status in patients with ATTR cardiac amyloidosis: a post hoc analysis of the ATTR-ACT randomized clinical trial. *Jama Cardiol* 8:275–280
 27. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599–3726
 28. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D et al (2021) Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 23:895–905
 29. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T et al (2022) Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J* 43:4722–4735

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.