

## Kardiale Amyloidose

# Die Prognose hat sich radikal verändert

Ein besseres Verständnis der kardialen Transthyretin-Amyloidose (ATTR-CM) in der Pathophysiologie, bessere Daten hinsichtlich der Prävalenz, Fortschritte in der Bildgebung, insbesondere der Knochenszintigrafie, die es ermöglichen, die Diagnose nicht invasiv zu stellen, haben den Weg für spezifische Entwicklungen in der Therapie bereitet. Diese zum Teil schon verfügbaren Behandlungen haben die Behandlung der ATTR-CM revolutioniert. Welche drei wesentlichen Fortschritte die Prognose dieser Erkrankung entscheidend verbessern, erläuterte Dr. Sarah Hugelshofer, Leitende Ärztin, Unité Hospitalisation et centre de résonance magnétique cardiaque (CRMC), Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SSC) in Zürich.

**D**ie ATTR mit Kardiomyopathie (CM) ist eine progressive Erkrankung, die durch extrazelluläre Ablagerung von Transthyretin (TTR) im Herzen verursacht wird. Genetische Varianten, die zu einer Instabilität von TTR führen, verursachen die hereditäre ATTR (hATTR), während ein altersbedingtes Versagen homöostatischer Mechanismen neben anderen unbekannten Faktoren für die Wildtyp-Form der Erkrankung (wtATTR) verantwortlich ist.

Ursache dieser Erkrankung ist ein Fehler im Transthyretin-Pathway. Transthyretin ist ein tetrameres Protein, das hauptsächlich in der Leber produziert wird und das Vitamin-A-Retinol-bindende Protein sowie Thyroxin transportiert. Durch Instabilität des TTR-Moleküls und proteolytische Spaltung zerfällt das Tetramer in Dimere und Monomere. Die anschliessende Fehlfaltung der Monomere produziert lösliche sowie unlösliche Aggregate. Letztere führen zur Bildung von Amyloidfibrillen und fördern durch die Ablagerung weiterer fehlgefalteter Monomere in verschiedenen Organen das Wachstum dieser Fibrillen (1).

### Herzbeteiligung ist fatal

Die Transthyretin-Amyloidose ist eine systemische Erkrankung, wobei die kardiale Beteiligung für den Grossteil der Mortalität und Morbidität verantwortlich ist. Die Ablagerung von Transthyretin führt zu kardialer Dysfunktion und Herzinsuffizienz (HF), wiederholten Spitalaufenthalt und letztlich zum Tod. Aufgrund ihres fortschreitenden Verlaufs ist die ATTR-Kardiomyopathie (ATTR-CM) durch eine zunehmende Verschlechterung der Lebensqualität und eine wachsende Behinderung gekennzeichnet. Die Lebenserwartung betrug ursprünglich nur 2,5–3,5 Jahre, hat sich jedoch in

jüngerer Zeit durch frühere Diagnosestellung, bessere Behandlung und spezifische Therapien verbessert (1).

Screening-Studien ergaben bei häufigen kardiovaskulären Krankheitsbildern wie Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF) eine Prävalenz von 12%, bei schwerer Aortenstenose bei älteren Menschen, die sich einem Klappenersatz unterzogen, von 10–15% sowie von 7% bei Patienten mit einer linksventrikulären Wanddicke  $\geq 15\text{ mm}$ . Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF) oder mit kardialen Überleitungsstörungen ist die ATTR-CM mit 10 bzw. 7% nicht selten.

### Drei Klassen von Medikamenten

Resultat dieser Entwicklungen sind drei Klassen von Medikamenten, die bei verschiedenen Ansatzpunkten in der Pathophysiologie angreifen: Transthyretin-Suppressoren, Transthyretin-Stabilisatoren und Transthyretin-Entferner (Removers).

Heute verfügbar für Patienten mit wt- und hATTR ist der TTR-Stabilisator Tafamidis (Vyndaqel<sup>®</sup>), der den Zerfall der Tetramere und die weitere Ablagerung von Amyloidfibrillen hemmt und damit die Progression der ATTR verlangsamt. Die Lebenserwartung von 2,5–3,5 Jahren unbehandelt konnte mit Tafamidis auf > 5 Jahre nahezu verdoppelt werden. In der Zulassungsstudie ATTR-ACT zeigte Tafamidis bei guter Verträglichkeit eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität um 30% und kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen um 32%, eine Verlangsamung des funktionellen Abfalls über 30 Monate (2), was sich in der Verlängerungsstudie auf 60 Monate als anhaltender Effekt mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um 41% bestätigte (3).

Acoramidis (Beyontra<sup>®</sup>) ist ebenfalls ein TTR-Stabilisator, der in klinischen Studien bei Patienten mit ATTR-CM gute Wirkung gezeigt hat. In einer kürzlich abgeschlossenen Studie mit 632 Patienten reduzierte Acoramidis nach 30 Monaten die Gesamtmortalität im Vergleich zu Plazebo um 36% sowie kardiovaskuläre Ereignisse um 40%. Sicherheitssignale sind dabei nicht aufgetreten (4). Der Nutzen zeigte sich sowohl für Patienten mit wtATTR als auch mit hATTR, so Dr. Hugelshofer.

### KURZ UND BÜNDIG

- ATTR-CM ist nicht so selten, die Früherkennung ist wichtig.
- Die Prognose der ATTR-CM hat sich mit den heutigen Erkenntnissen und Möglichkeiten radikal verändert.
- Es bestehen krankheitsmodifizierende Therapien, und es kommen noch mehr.

## TTR-Suppressoren

TTR-Suppressoren reduzieren die TTR-Spiegel entweder durch genetisches Silencing oder durch Gen-Editing. Trans-thyretin-Gen-Silencer bzw. Small interfering RNAs (siRNAs) fördern im Zytoplasma die Bildung eines Komplexes, der an die Ziel-mRNA bindet und einen sogenannten RNA-induzierten Silencing-Komplex bildet. Das führt zur anschliessenden Degradation der mRNA, wodurch das Protein nicht gebildet werden kann. Vertreter dieser Klasse sind Patisiran (bei hATTR) (Onpattro®) und Vutrisiran (bei h- und wtATTR) (Amvuttra®). In der publizierten HELIOS-B-Phase-III-Studie zeigte Vutrisiran nach 36 Monaten auch bei durchschnittlich 77-jährigen Patienten mit einer wtATTR-CM eine Reduktion des kombinierten Endpunkts Gesamt mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse um 28% im Vergleich zu Plazebo. In dieser Studie standen 40% der 655 ATTR-CM-Patienten von Anfang an unter einer begleitenden Tafamidis-Therapie. Bei jenen ohne Tafamidis senkte Vutrisiran den Endpunkt signifikant um 33% (5). Darüber hinaus verbesserten sich funktionelle Parameter wie auch die Lebensqualität bei guter Verträglichkeit (5).

Ein zweiter Ansatz des Gen-Silencing erfolgt durch Gen-Editing mit CRISPR-Cas9. Eine erste Substanz Nexiguran Ziclumeran zeigte in einer Phase-I-Studie mit einer einzigen Infusion eine schnelle und anhaltende Reduktion des TTR-Spiegels (6). Eine Phase-III-Studie wurde kürzlich gestartet, wie Dr. Hugelshofer berichtete.

## Entferner (Removers) als dritte Substanzklasse

Es wurde zwar vermutet, dass eine natürliche Amyloid-Clearance auch bei ATTR-CM möglich sei, doch fehlte bislang der Beleg dazu. Drei Patienten mit spontaner Entfernung kardialer Amyloidablagerungen, bei denen Anti-Amyloid-Antikörper nachgewiesen wurden, lieferten weitere Hinweise darauf, dass eine Verstärkung der Amyloidentfernung durch Antikörper möglich sein könnte. Zurzeit werden drei Antikörper getestet. ALX220 ist ein humaner rekombinanter Antikörper, der an ATTR-Fibrillen bindet und ihre Phagozytose herbeiführt. In der Phase-I-Studie zeigte der Antikörper vielversprechende Resultate. Coramitug ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch spezifische Bindung TTR-Amyloidablagerungen durch antikörpervermittelte Phagozytose entfernt. Eine Phase-II-Studie steht kurz vor ihrem Abschluss. AT-02 ist ein humanisiertes IgG1-Fusionspeptid. Dieses bindet an alle Typen von Amyloidablagerungen und fördert makrophagenvermittelt ihre Auflösung und Phagozytose. Nach erfolgreichen Tierstudien werden derzeit Patienten mit systemischer Amyloidose und mit ATTR-CM für die Teilnahme an Phase-I- und -II-Studien rekrutiert (1).

## Komorbiditäten nicht vergessen

Patienten mit ATTR-CM leiden häufig auch unter Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, ventrikulären Arrhythmien, Überleitungsstörungen, Thromboembolien und Aortenstenose.

Bei Patienten mit komorbider Aortenstenose kann ein minimalinvasiver Klappenersatz (transkatheter aortic valve implantation, TAVI) den Verlauf der kardialen Amyloidose

bessern. Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz sollte die Flüssigkeitskontrolle mittels Diuretika, Spironolacton oder SGLT2-Hemmer erfolgen, wie Dr. Hugelshofer empfahl. Von Betablockern, ACE-Hemmern und Sartanen sollte jedoch abgesehen werden, da sie sind nur von Patienten mit hohem Blutdruck gut toleriert werden. Liegt ein Vorhofflimmern vor, ist Amiodaron eine gute Wahl, um einen Sinusrhythmus zu erreichen und erhalten. Darüber hinaus sollten alle Patienten mit Vorhofflimmern antikoaguliert werden, ungeachtet des CHADS-VASC-Scores, vereinzelt auch im Sinusrhythmus, so die Kardiologin. Liegen Überleitungsstörungen vor, die einen Schrittmacher erforderlich machen, sollte eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erwogen werden, wenn eine hohe Stimulationslast zu erwarten ist. Ein implantierbarer Cardioverter-Defibrillator (ICD) kommt bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien in Betracht, dies aber nur als sekundäre Prävention. Wichtig ist überdies die Anpassung des Lebensstils. Auch Patienten mit ATTR-CM und weiteren kardialen Symptomen oder Erkrankungen profitieren von mehr Bewegung und einer angepassten Ernährung.

## Wichtige Fragen noch offen

Vor dem Hintergrund, dass das Forschungsinteresse an der ATTR-CM noch jung ist, gibt es noch einige wichtige Fragen zur Therapie zu klären: Beispielsweise mit welchem Medikament in Zukunft die Therapie begonnen werden soll sowie ob und welche Kombination sinnvoll sein kann, wie die Therapie überwacht werden soll, wie finanziert und ob noch asymptomatische Patienten wegen der vermutlich besseren Prognose bereits therapiert werden sollen. Zudem ist die optimale Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit ATTR-CM unklar, ebenso die Langzeitsicherheit einer TTR-Depletion. Wichtig ist auch die Frage, ob die Studienresultate «tel quel» auf Frauen übertragen werden können, zumal an den Studien überwiegend männliche Teilnehmer beteiligt waren. □

**Valérie Herzog**

Quelle: «Treatment of cardiac Amyloidosis in 2025 and beyond». Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SSC), 4.–6. Juni 2025, Zürich

## Neue Daten

In der am Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) vorgestellten 48-Monatsanalyse der offenen Verlängerungsstudie bestätigte sich unter Langzeitanwendung von Vutrisiran der Nutzen für Patienten bezüglich Reduktion der Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse. Die Biomarker NT-proBNP und Troponin I blieben unter Vutrisiran stabil vs. Baseline (1). Vutrisiran ist für die hereditäre Form der ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie sowie seit Oktober 2025 auch für die Wildtyp- und hereditäre Form mit Kardiomyopathie in der Schweiz zugelassen (2).

Referenzen:

1. «HELIOS-B: 12-month results from the open-label extension period of vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy». Jahrestagung der European Society of Cardiology, 28. August bis 1. September 2025, Madrid.
2. Fachinfo Amvuttra®. www.swissmedic.ch

## Referenzen:

1. Gonzalez-Lopez E et al.: Transthyretin amyloid cardiomyopathy: a paradigm for advancing precision medicine. *Eur Heart J.* 2025;46(11):999-1013. doi:10.1093/eurheartj/ehae811
2. Maurer MS et al.: Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-1016. doi:10.1056/NEJMoa1805689
3. Elliott P et al.: Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022;15(1):e008193. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008193
4. Judge DP et al.: Efficacy of Acoramidis on All-Cause Mortality and Cardiovascular Hospitalization in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(10):1003-1014. doi:10.1016/j.jacc.2024.11.042
5. Witteles RM et al.: Vutrisiran Improves Survival and Reduces Cardiovascular Events in ATTR Amyloid Cardiomyopathy: HELIOS-B. *J Am Coll Cardiol.* 2025. doi:10.1016/j.jacc.2025.04.008
6. Fontana M et al.: CRISPR-Cas9 Gene Editing with Nexiguran Ziclumeran for ATTR Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024;391(23):2231-2241. doi:10.1056/NEJMoa2412309