

Kardiale Transthyretin-Amyloidose

Welche Therapieoptionen es derzeit gibt

Die ATTR-Amyloidose ist eine Erkrankung ausgelöst durch fehlerhafte Proteinfaltung. Sie lässt sich mittlerweile durch unterschiedliche Ansätze stabilisieren, in der Entstehung unterdrücken oder mit der Auflösung der Amyloidablagerungen möglicherweise rückgängig machen. Zum Stand der Entwicklung und zum Einsatz der verfügbaren Therapien berichteten ausgewiesene Experten auf diesem Gebiet am Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC).

Die Schwere einer Amyloiderkrankung hinsichtlich der Funktionsbeeinträchtigung der betroffenen Organe und der Prognose steht in engem Zusammenhang mit der Amyloidlast. Die natürliche Auflösung des Amyloids ohne Behandlung ist ein langsamer Prozess und die Größenordnung ist in den verschiedenen Organen unterschiedlich, wie Prof. Dr. Marianna Fontana, University College London (UK), erklärte. Bei der Transthyretin-Amyloidose (ATTR), bei der auch das Herz (ATTR-CM) betroffen ist, sind verschiedene Ansatzpunkte möglich, um die Entstehung von Amyloidablagerungen anzugehen.

Als tetrameres Protein wird Transthyretin (TTR) hauptsächlich in der Leber produziert. Es transportiert Vitamin-A-Retinol-bindendes Protein sowie Thyroxin. Durch Instabilität des TTR-Moleküls und proteolytische Spaltung zerfällt das Tetramer in Dimere und Monomere. Durch die anschließende Fehlfaltung der Monomere entstehen neben löslichen fehlgefalteten Aggregaten auch unlösliche Aggregate. Letztere führen zur Bildung von Amyloidfibrillen und fördern durch die Ablagerung weiterer fehlgefalteter Monomere in verschiedenen Organen das Wachstum dieser Fibrillen. Die ATTR-Amyloidose kann als vererbte (hATTR) oder als Wild-Typ-Form (wtATTR) auftreten. Im höheren Alter liegt allerdings meist eine wtATTR-Amyloidose vor (1).

In der ATTR-ACT-Studie reduzierte der Stabilisator Tafamidis (Vyndaqel®) die Gesamtmortalität um 30% und zeigte eine signifikante Verlängerung der Lebenserwartung von 2,5–3,5 auf > 5 Jahre durch Stabilisierung der Tetramere und Unterbindung von weiteren Ablagerungen (2). Das sei auch der Beweis dafür gewesen, dass die Krankheitsschwere von der Amyloidlast abhängt, wie Prof. Fontana erklärte. Acoramidis (Beyontra®), ein weiterer Stabilisator, reduzierte in einer kürzlich abgeschlossenen Studie die Gesamtmortalität um 36% (3).

Ein zweiter Ansatz ist die Reduktion der TTR-Synthese in der Leber, beispielsweise durch Gen-Silencing. Transthyretin-Gen-Silencer bzw. Small interfering RNAs (siRNAs) wie Patisiran (Onpattro®) und Vutrisiran (Amvuttra®) binden dabei an die komplementäre mRNA und induzieren deren Degradation. Vutrisiran zeigte in der kürzlich publizierten HELIOS-B-Studie eine Reduktion des kombinierten Endpunkts Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse um 28% (4,5). Eine weitere Substanz ist Eplontersen, das derzeit in einer doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Studie zur Therapie einer kardialen hATTR wie auch einer wtATTR untersucht wird. An der 140 Wochen dauernden Studie nehmen Patienten mit Herzinsuffizienz unter Standardtherapie teil (6). Eplontersen (Wainzua®) ist zurzeit bei hereditärer ATTR mit Polyneuropathie zugelassen (7). Eine weitere Möglichkeit des Gen-Silencings bietet das Gen-Editig mit CRISPR-Cas9. Eine einmalige Infusion von Nexiguran Ziclumeran (Nex-z) führte in einer Phase-I-Studie zu



Foto: vh

einer permanenten Drosselung der TTR-Produktion um mehr als 90% und zu einer anhaltenden Senkung des TTR-Spiegels, wie Prof. Fontana berichtete (8).

Ein dritter Ansatz besteht in der Auflösung der Amyloidablagerungen aus den Organen. Dazu sind Studien mit monoklonalen Antikörpern (NNC6019-001 [PRX004] in Phase-II und NI006 [ALXN2220] in Phase-III) im Gang.

Wie sollen die verfügbaren Therapien angewendet werden?

Die neuen Möglichkeiten sind viel versprechend, sie führen aber auch zu neuen Fragen, betonte Dr. Pablo Garcia-Pavia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Centro Nacional Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid (E). Beispielsweise womit die Therapie begonnen, wann gewechselt, wann kombiniert und wann gestoppt werden sollte oder kann. Unklar ist bis auf Weiteres die Langzeitsicherheit einer Komplettunterdrückung von TTR sowie die Behandlung von noch asymptomatischen Personen.

Wann also sollte die Therapie begonnen werden? Weil ATTR-CM eine progressive Erkrankung ist und die zurzeit verfügbaren Therapien die Amyloidablagerungen nicht entfernen können, sollte die Progression mit einem Stabilisator möglichst früh abgebremsst werden. Dass sich das lohnt, zeigte sich beispielsweise in der offenen Verlängerung der ATTR-ACT-Studie auf 5 Jahre, in der alle Teilnehmer Tafamidis erhielten. Jene aus der ursprünglichen Placebogruppe hatten eine um 41% geringere Überlebenschance als jene, die von Anfang an Tafamidis erhalten hatten (9). Ein umso früherer Start sei demnach besser, so der Experte. Auch zufällig diagnostizierte ATTR-Patienten, die noch keine Herzinsuffizienzsymptome aufwiesen, konnten von einer Therapie mit Tafamidis mit einer grösseren Überlebenschance profitieren (10). Daher lohne es sich, Patienten mit ATTR zu suchen. Zurzeit sind in der Schweiz Tafamidis und seit Mitte Oktober auch Vutrisiran dafür zugelassen.

Welche Therapie kommt für welchen Patienten infrage? Bei einer hereditären ATTR mit Polyneuropathie sei Vutrisiran Tafamidis überlegen, so Dr. Garcia-Pavia, in der Behandlung der kardialen ATTR hätten dagegen alle Substanzen klinische Wirksamkeit gezeigt. Die Verabreichung ist unterschiedlich: Tafamidis muss 1-mal täglich 1 Tablette oral eingenommen werden, Vutrisiran wird alle drei Monate subkutan gespritzt und bedarf einer zusätzlich täglichen Vitamin-A-Supplementierung.

Welche Patienten profitieren nicht? Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz NYHA III zeigten in Studien mit Tafamidis eine schlechteres Überleben gegenüber jenen mit NYHA I und II (11). Auch das Alter ist mit entscheidend: Patienten > 80 Jahre profitieren von dieser Therapie im Vergleich zu < 80-jährigen Patienten zwar auch, aber in einem geringeren Ausmass (12).

Sollen die Therapien miteinander kombiniert werden? Theoretisch sei das sinnvoll, denn die Substanzen hätten verschiedenen Wirkansätze, so der Experte. In der HELIOS-B-Studie mit Vutrisiran waren in der Placebogruppe auch

Patienten darunter, die unter einer Therapie mit Tafamidis standen. Unter Vutrisiran zeigte sich der signifikante Vorteil gegenüber Placebo über alle Subgruppen hinweg. Und in der 12-Monats-Analyse der offenen Studienverlängerung vergrösserte sich der Vorteil für Patienten unter Vutrisiran weiter (4). Die Kombination bewirkte laut Dr. Garcia-Pavia nach 42 Monaten aber keinen zusätzlichen signifikanten Vorteil bezüglich Gesamtmortalität (4), doch sei die Studie dafür auch nicht gewertet gewesen. □

Valérie Herzog

Quelle: «Treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: on the path to a cure?». Jahreskongress der European Society of Cardiology, 28. August bis 1. September 2025, Madrid

Referenzen:

- 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
- 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
- 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
- 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
- Fontana M et al.: Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025;392(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa2409134
- www.clinicaltrials.gov. NCT05667493. Letzter Abruf: 1.10.25
- Fachinformation Wainzua®. www.swissmedicinfo.ch. Letzter Abruf: 1.10.25
- 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
- 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
- Gonzalez-Lopez E et al.: Prognosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Without Heart Failure Symptoms. *JACC CardioOncol*. 2022;4(4):442-454. doi:10.1016/j.jacc.2022.07.007
- Elliott P et al.: Improved longterm survival with tafamidis treatment in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy and severe heart failure symptoms. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(11):2060-2064. doi:10.1002/ehf.2974
- Garcia-Pavia P et al.: Tafamidis Efficacy Among Octogenarian Patients in the Phase 3 ATTR-ACT and Ongoing Long-Term Extension Study. *JACC Heart Fail*. 2024;12(1):150-160. doi:10.1016/j.jchf.2023.08.032