

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Aortenstenose und kardiale Amyloidose Teil 3: Management und Nachsorge

Nitsche C

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2024; 31

(7-8), 198-200

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Aortenstenose und kardiale Amyloidose

Teil 3: Management und Nachsorge

C. Nitsche

Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Der aktuelle Artikel stellt den dritten Teil einer Serie zur dualen Pathologie aus Aortenstenose (AS) und kardialer Amyloidose (AS-KA) dar. In rezenter Vergangenheit hat das gemeinsame Auftreten dieser beiden Herzerkrankungen zunehmendes wissenschaftliches und klinisches Interesse hervorgerufen. Dies ist einerseits auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten für die KA, wie auch auf die Verfügbarkeit von effektiven Therapiemöglichkeiten für sowohl AS als auch KA zurückzuführen. Ziel dieser Serie ist die Wissensbildung und -erweiterung zu Häufigkeit, klinischem Erscheinungsbild, Erkennen und Screening-Möglichkeiten bis hin zu Therapie und Nachsorge von Patienten mit AS-KA.

Management

Interdisziplinäres Schnittstellen-Management

Bei Patienten mit KA und Klappenvitien ist eine interdisziplinäre Vorgehensweise gefordert. Idealerweise sollte bereits im Stadium der Diagnostik eine Abstimmung zwischen den Schwerpunkt-Bereichen erfolgen. Interventionisten sollten eine „Awareness“ für das Vorhandensein einer dualen Pathologie entwickeln und sich im Verdachtsfall oder bei bereits bestätigter KA-Diagnose an einen Herzinsuffizienz-Spezialisten mit Erfahrung in der Versorgung von KA-Patienten wenden. Insbesondere bei auffälliger Leichtketten-Analyse ist die Konsultation der Hämatologie anzustreben, um keine Leichtketten-Amyloidose zu übersehen. Im Umkehrschluss sollten Herzinsuffizienz-Spezialisten über die Möglichkeit und Effektivität von (minimal-invasiven) Klappeneingriffen Bescheid wissen und betroffene Patienten bei erfahrenen Interventionisten vorstellen. In der Diagnosestellung, der Feststellung des Schweregrades von Vitien und der präinterventionellen Aufarbeitung ist die Zusammenarbeit mit einem routinierten Bildgebungsspezialisten unerlässlich. Einem ein-

gespielten Schnittstellen-Management kommt auch in der Nachsorge von AS-KA-Patienten nach erfolgtem Klappeneingriff eine zentrale Bedeutung zu (siehe unten).

Therapie der Klappe

Basierend auf der anfänglichen Annahme, Patienten mit dualer Pathologie seien zu „frail“, um von einem Aortenklappenersatz profitieren zu können, wurde die interventionelle Therapie der AS initial als nutzlos/frustrant erachtet. Große Kohortenstudien konnten im Anschluss jedoch sehr eindrücklich unter Beweis stellen, dass Patienten mit dualer Pathologie sehr wohl von einem Klappeneingriff profitieren und ein mittelfristiges Überleben aufweisen, welches sich von jenen mit alleinstandender AS nicht unterscheidet [1–4]. Somit besteht die klare Empfehlung, Patienten mit AS-KA einen Klappenersatz nicht vorzuenthalten.

Amyloid-spezifische Therapie

Die Amyloid-spezifische Therapie der KA hat in den letzten Jahren einen dramatischen Wandel erfahren. Ziel fast aller Therapien ist die Reduktion der zirkulierenden Konzentration an Amyloid-Vorstufen-Proteinen im Blut. So konnte etwa bei Patienten mit Leichtketten-KA gezeigt werden, dass jene mit „kompletter hämatologischer Response“ (also kein Vorstufen-Protein mehr im Blutplasma detektierbar) das beste klinische Outcome erzielten [5].

Bei der AL-Amyloidose besteht unumstritten die Notwendigkeit, umgehend nach Diagnosestellung eine Amyloidose-spezifische Therapie einzuleiten. Es stehen die autologe Stammzelltransplantation (für die nur etwa 20 % der Patienten in Frage kommen) und die Kombinations-Chemotherapie zur Verfügung. Als Erstlinien-Schema für die Anti-Plasmazell-Therapie wird derzeit die Kombination laut D-CyBorD- (Daratumumab, Cyclophamid-

Bortezomib-Dexamethason-) Schema empfohlen. Bei mangelnder Verfügbarkeit von Daratumumab sollte entweder CyBorD oder die Kombination aus Bortezomib-Melphalan-Dexamethason zur Anwendung kommen. Mit diesen Therapie-Strategien lassen sich Raten an „kompletter hämatologischer Response“ von bis zu 78 % erzielen.

Für die Therapie der ATTR-assoziierten KA stehen mittlerweile ebenso wirksame spezifische Therapeutika zur Verfügung. Bei der kardialen Form der ATTR-Amyloidose stellt das Präparat Tafamidis das derzeit einzig zugelassene Therapeutikum dar [6]. Tafamidis zählt zur Gruppe der TTR-Stabilisatoren, welche einen Zerfall der TTR-Tetramere in Monomere mit anschließender Protein-Fehlfaltung verhindern sollen. Rezent wurden positive Daten für einen weiteren TTR-Stabilisator (Acoramidis) veröffentlicht, welcher jedoch zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Therapie-Zulassung besitzt [7]. Weitere Angriffspunkte in der ATTR-spezifischen Therapie umfassen die Prinzipien der Gen-Stillelegung („gene silencing“; Patirsiran, Vutrisiran, Eplonterson), der Genom-Editierung („gene editing“ mittels CRISPR-Cas9-Technik; NTLA-2001) und der Antikörper-medierten Entfernung von bereits abgelagertem Amyloid (NI006). Für all diese Therapien gibt es präliminäre, vielversprechende Daten, welche derzeit in weiterführenden Studien bestätigt werden sollen.

Zusätzlich soll in diesem Abschnitt noch auf den Nutzen konventioneller Herzinsuffizienz-Therapien bei ATTR-KA eingegangen werden. Lange Zeit galt der Grundsatz, dass diese Therapien generell von Patienten mit ATTR-KA schlecht vertragen würden und deshalb kontraindiziert seien. Nun haben rezente Daten aus großen retrospektiven Studien bei Patienten mit ATTR-KA ohne begleitende Polyneuropathie dieses Paradigma etwas ins Wanken gebracht [8]. So

Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis

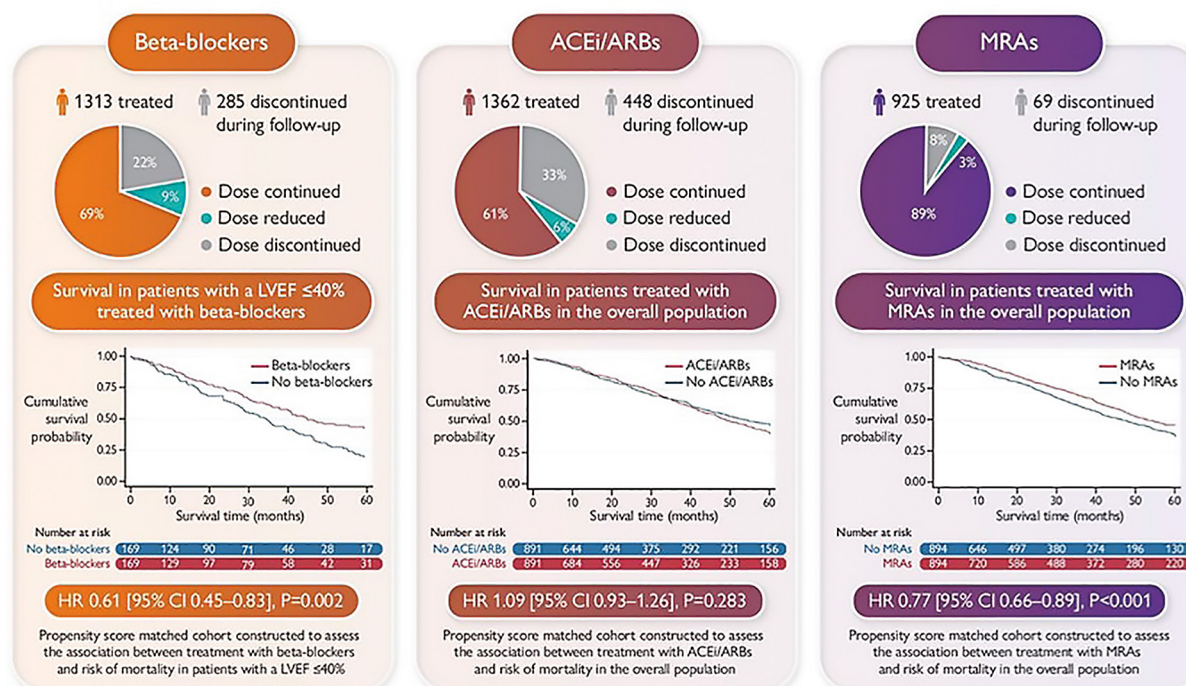


Abbildung 1: Konventionelle Herzinsuffizienz-Therapie bei kardialer ATTR-Amyloidose. Aus [8]; open access, Creative Commons CC BY

war etwa der Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist Spironolacton mit einer reduzierten Sterblichkeit bei ATTR-KA mit einer LVEF $> 40\%$ assoziiert. Ebenso zeigten niedrig-dosierte Betablocker positive prognostische Effekte in der Untergruppe der Patienten mit einer LVEF $\leq 40\%$, wohingegen ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker keine positiven Effekte zeigten (Abb. 1). In einer anderen multizentrischen retrospektiven Analyse zeigten SGLT2-Hemmer deutliche positive Effekte in Bezug auf Leistungsfähigkeit, Symptomatik und Prognose. Die Daten schaffen Hoffnung, müssen aber in prospektiven randomisierten Studien verifiziert werden.

In Summe stellt sich jedoch die Frage, ob Patienten mit dualer Pathologie aus AS und ATTR-KA zusätzlich zur Klappenintervention eine ATTR-spezifische Therapie erhalten sollten. Patienten mit signifikanten Vitien waren aus der ATTR-ACT-Studie ausgeschlossen. Es existieren derzeit also keine Daten für dieses Patientenkollektiv. Eine groß angelegte multizentrische Registerstudie (NCT06129331) untersucht derzeit den Nutzen von ATTR-spezifischen Therapien nach erfolgreichem Klappenersatz.

Trotz insuffizienter Datenlage existieren jedoch Hinweise aus prospektiven Registerstudien, welche für die Wirksamkeit von ATTR-Therapien bei AS-KA sprechen könnten. So präsentierten sich Patienten mit AS-KA ein Jahr nach erfolgreichem Klappenersatz mit einem „alleinstehenden ATTR-Phänotyp“. Im Vergleich zu Patienten mit alleinstehender AS zeigten sie eine schwerwiegendere residuale Symptomatik, eine höhere residuale LV-Masse und einen niedrigeren Rückgang an NT-proBNP [9]. Zusätzlich entwickelte sich das klassische „apical sparing pattern“ bei AS-KA erst ein Jahr nach erfolgreichem Klappenersatz (Abb. 2). Diese Daten legen nahe, dass nach Beseitigung der Klappenproblematik der restriktive Phänotyp der ATTR-KA „zurückbleibt“ und möglicherweise auch gut auf spezifische Therapien ansprechen könnte.

Nachsorge

Wurde eine hochgradige AS mittels Klappenersatz erfolgreich therapiert und falls präinterventionell noch keine Abklärung bezüglich KA stattgefunden hat, sollte – wie oben dargelegt – bei folgenden „red flags“ an eine womög-

lich gleichzeitig bestehende KA gedacht werden:

- Beschwerdepersistenz, welche nicht auf eine Prothesendysfunktion zurückgeführt werden kann,
- fehlender/träger NT-proBNP Rückgang
- persistierende LV-Verdickung/fehlendes „reverse remodeling“

Bei Patienten mit bereits verifizierter dualer Pathologie sollte in Hinblick auf oben dargestellte Therapieoptionen die optimale medikamentöse Versorgung angestrebt werden. Zur Evaluierung des Therapieansprechens/des Krankheitsverlaufs stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

- Erfassung der Symptomatik und Leistungsfähigkeit
 - NYHA-Klassifizierung
 - 6-Minuten-Gehstrecke
 - Spiroergometrie
- Erfassung der Lebensqualität
 - Kansas City Cardiomyopathy Fragebogen (KCCQ-OS)
 - EQ-5D-Fragebogen
- Erfassung der „Amyloid-Last“ mittels bildgebender Verfahren
 - Extrazelluläres Volumen (ECV) mittels Herz-MRT

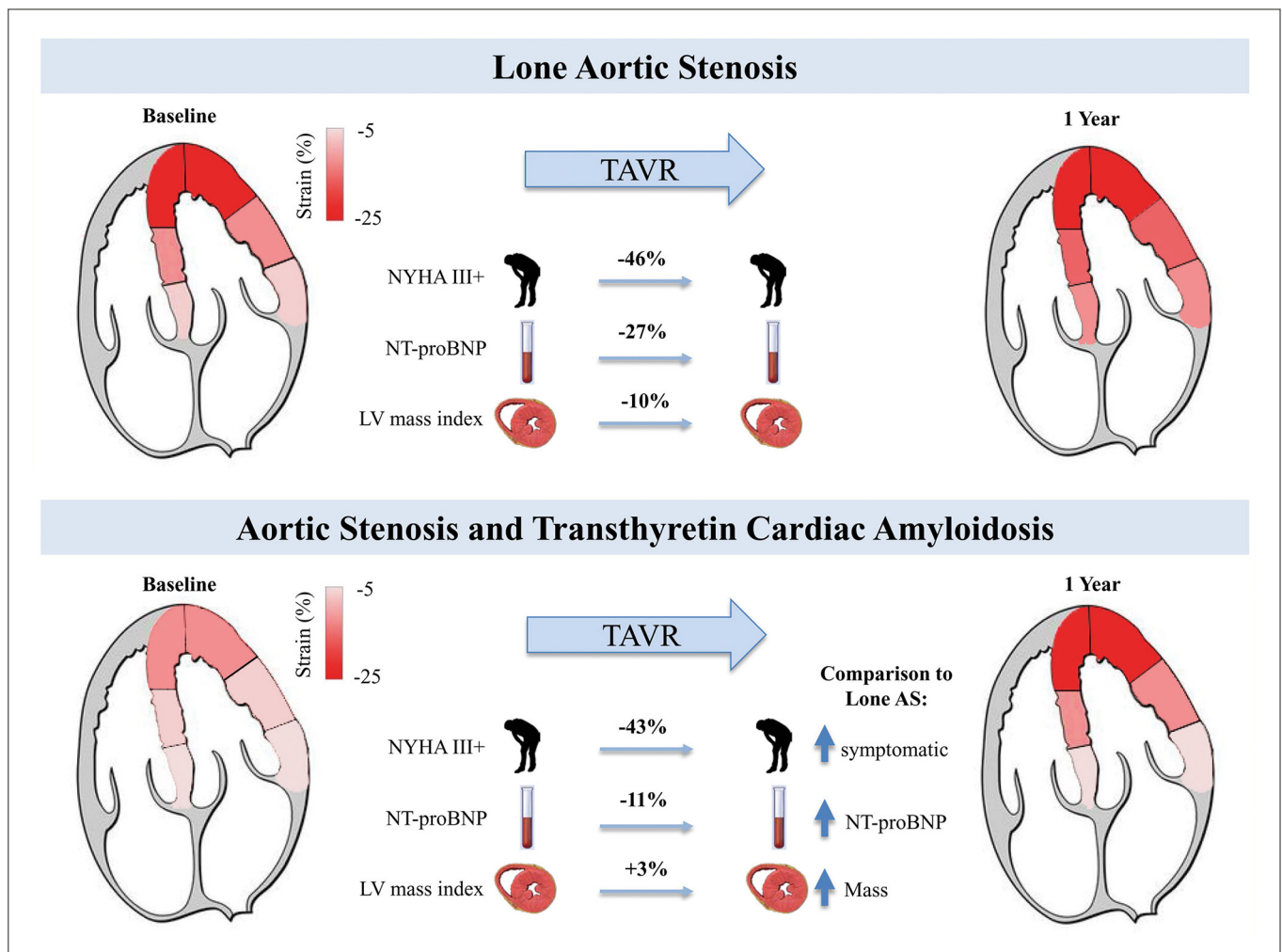


Abbildung 2: Die duale Pathologie AS-KA ähnelt ein Jahr nach Klappenersatz einem „alleinstehenden ATTR-KA“-Phänotyp. Aus [9]. Nachdruck mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

- Standardized uptake value (SUV) mittels SPECT-CT
- Echokardiographie
 - Insbesondere Progression von Vitien der AV-Klappen [10]

■ Zusammenfassung

Die aktuelle 3-teilige Artikelreihe hatte zum Ziel, wichtige Aspekte zur Prävalenz, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit dualer Pathologie aus AS und KA laut aktuellem Wissensstand umfassend darzustellen. Zusammenfassend ist die duale Pathologie häufig (Prävalenz ~ 10 %), eine AL-Amyloidose sollte nicht übersehen werden. Betroffenen Patienten sollte ein Klappenersatz nicht vorenthalten werden. Neue Amyloid-spezifische Therapien stehen zur Verfügung, die das

Potential besitzen, die Prognose der Patienten noch weiter zu verbessern.

Literatur:

1. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 128–39.
2. Nitsche C, Aschauer S, Kammerlander AA, Schneider M, Poschner T, et al. Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1852–62.
3. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2020; 41: 2759–67.
4. Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, Goldsmith J, Hamid N, et al. Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 250–8.
5. Martinez-Naharro A, Patel R, Kotecha T, Karia N, Ioannou A, et al. Cardiovascular magnetic resonance in light-chain amyloidosis to guide treatment. *Eur Heart J* 2022; 43: 4722–35.
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16.

7. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024; 390: 132–42.
8. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J* 2023; 44: 2893–907.
9. Nitsche C, Koschutnik M, Donà C, Radun R, Mascherbauer K, et al. Reverse remodeling following valve replacement in coexisting aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022; 15: e014115.
10. Chacko L, Karia N, Venneri L, Bandera F, Dal Passo B, et al. Progression of echocardiographic parameters and prognosis in ATTR cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1700–12.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Christian Nitsche
Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–21
E-Mail:
christian.nitsche@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung