

## Ist die kardiale Amyloidose ein „Orphan disease“ oder eine Volkskrankheit? [CME]

### Zusammenfassung

Die Leichtketten(AL)- und die Transthyretin(ATTR)-Amyloidose sind die häufigsten Amyloidoseformen in Mitteleuropa. Beide können auch das Herz betreffen und sich klinisch als Kardiomyopathie manifestieren, mit fortschreitender Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen oder auch als Aortenstenose. Von der ATTR-Kardiomyopathie sind vorrangig ältere Männer betroffen, wobei die genaue Prävalenz nicht bekannt ist. Auch ist die Exaktheit der verwendeten Diagnoseinstrumente und -algorithmen noch unklar. Patienten mit kardialen Amyloidosen haben eine schlechte Prognose. Während es bei der AL-Form keine spezifische Behandlung gibt, stehen für die ATTR-Amyloidose neue Wirkstoffe zur Verfügung. Tafamidis verbesserte in einer randomisierten, kontrollierten Studie nach 23 Monaten Behandlung das Überleben um absolut 13% im Vergleich zu Plazebo bei etwa gleicher Verträglichkeit. Somit steht weniger die Wirksamkeit dieser neuen Wirkstoffe zur Diskussion, sondern ihr effizienter Einsatz, denn die Medikamente müssen dauerhaft angewendet werden und sind mit Jahrestherapiekosten von > 320.000 € zur Behandlung der ATTR-Kardiomyopathie extrem teuer.

Amyloidosen zählen zu den „protein misfolding diseases“. Bei diesen lagern sich fehlgefaltete Proteine als unlösliche Fibrillen im Interstitium verschiedener Organe und Gewebe ab und verursachen dort Fehlfunktionen. Rudolf Virchow fand die weißlichen Ablagerungen Mitte des 19. Jahrhunderts in Leber, Nieren und Milz und interpretierte sie auf Grund ihres mikroskopischen Färbeverhalten als Stärke (altgriechisch: „amylon“).

Die Mehrheit der Amyloidosen wird in Europa durch strukturell veränderte Leichtketten von Immunglobulinen verursacht, die im Rahmen einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder eines Multiplen Myeloms gebildet werden. Diese Form wird als AL-Amyloidose bezeichnet. Bei der Nomenklatur der Amyloidosen steht das erste „A“ für Amyloid und der zweite Buchstabe für das betroffene Eiweiß. Bei der Leichtketten-Amyloidose steht das „L“ also für „Light chain“. Bei der AL-Amyloidose infiltrieren die Eiweißfibrillen bei 75-80% der Betroffenen das Herz und bei 65% die Nieren. Eine kardiale Manifestation verschlechtert die Prognose <sup>(1)</sup>.

Die zweithäufigste Amyloidose in Mitteleuropa entsteht durch das Eiweiß Transthyretin (TTR) und wird entsprechend als ATTR-Amyloidose bezeichnet. TTR transportiert im Körper Thyroxin und Retinol. Das fehlgefaltete TTR lagert sich im peripheren Nervensystem und im Myokard ab, seltener im Darm, in der Lunge und den Augen. Bei der ATTR-Amyloidose gibt es eine erbliche Form (hereditäre = hrATTR) und eine Wildtyp-Form (wtATTR). Die hrATTR wird nur sehr selten diagnostiziert und ist als

„Orphan disease“ klassifiziert (ORPHA: 271861). Die wtATTR ist häufiger (s.u.). Man könnte sie auch zu den AS-Amyloidosen zählen, die v.a. bei älteren Menschen gefunden werden, wobei das „S“ hier für senilis steht. In letzter Zeit wird die wtATTR durch einige neue diagnostische Verfahren und als Folge einer „Disease Awareness“-Kampagne (s.u.) häufiger diagnostiziert.

Weltweit ist jedoch die AA-Amloidose am häufigsten. Das „A“ steht hier für „Akute Phase Protein“. Bei vielen chronischen Entzündungen wie Tuberkulose, Rheumatoide Arthritis oder Familiäres Mittelmeerfieber kann eine AA-Amyloidose auftreten. Sie manifestiert sich im Magen-Darm-Trakt, in den Nieren, der Milz und der Leber. In der Sammlung des Berliner Medizinhistorischen Museums sind die meisten der Virchowschen Amyloidose-Präparate als AA-Amyloidosen nachdiagnostiziert worden. Sie waren Folge der vielen Tuberkuloseerkrankungen in dieser Zeit <sup>(2)</sup>.

Der klinische Verlauf und die Symptome der Amyloidosen sind sehr vielfältig und werden von der Art und dem Ausmaß der Organbeteiligung bestimmt. Während es gegen die meisten der Amyloidosen neben der Behandlung der Grunderkrankung und der Symptome keine spezifische Therapie gibt, kann das Fortschreiten der ATTR-Amyloidose durch sehr teure Medikamente verzögert werden.

**ATTR-Kardiomyopathie (ATTR-CM):** Unter den ATTR-Amyloidosen gibt es einen vorwiegend kardialen, einen nervalen und einen gemischten Phänotyp. Weiterer Manifestationsort ist der Stützapparat: bei bis zu 70% der Patienten besteht ein Karpaltunnelsyndrom, 50% haben Spinalkanalstenosen und ca. 30% atraumatische Rupturen der Bizepssehnen <sup>(3)</sup>. Die wtATTR manifestiert sich vorwiegend am Herzen, bei der hrATTR findet sich häufiger eine periphere Polyneuropathie oder ein gemischter Phänotyp.

Die ATTR-CM ist gekennzeichnet durch eine septal betonte Linksherzhypertrophie mit fleckigen Echoreflexen im interventrikulären Septum („granular sparkling“), erweiterten Vorhöfen, Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern und intrakardiale Leitungsverzögerungen) und auch durch degenerative Vitien (Aortenstenose). Solche kardialen Befunde, ggf. in Kombination mit einer ursächlich unklaren Polyneuropathie, einem Karpaltunnelsyndrom oder einer Spinalkanalstenose sollten an eine ATTR-CM denken lassen („Red flags“).

Die Prävalenz der ATTR-CM ist unklar. Sehr wahrscheinlich ist sie aber kein „Orphan disease“ (Definition < 5/10.000 Personen). In einem aktuell publizierten systematischen Review von 62 Beobachtungs- und Interventionsstudien mit insgesamt 277.882 Patienten wurden, je nach untersuchter Population und verwendeter Messmethode, sehr unterschiedliche Häufigkeiten für kardiale Amyloidablagerungen ermittelt <sup>(4)</sup>:

- bei > 57.000 Personen mit Karpaltunnelsyndrom in 0,1-18,8% der Fälle;
- bei 880 Patienten mit unerklärlicher Linksherzhypertrophie in 18-34% der Fälle;
- bei > 2.000 Patienten mit dem Bild einer hypertrophen Kardiomyopathie in 1,9-14,7% der Fälle;
- bei 1.300 Patienten mit Aortenklappenstenose in 5,4-15,9% der Fälle;
- und bei > 2.000 Personen mit klinischem Verdacht auf kardiale Amyloidose in 17,4-71,0% der Fälle.

Bei den meisten der diagnostizierten kardialen Amyloidosen handelte es sich um eine ATTR-CM (50-90%). Unter diesen wiederum dominiert die Wildtyp-Form. Generell ist die ATTR-CM eine Erkrankung im höheren Lebensalter, und es dominieren die Männer. Betroffene mit der wtATTR-CM waren in dem Review im Schnitt um 10 Jahre älter als Betroffene mit hrATTR-CM (77,1 vs. 67,1 Jahre).

Die großen Unterschiede bei den Prävalenzangaben weisen auch auf das Problem hin, die Diagnose valide zu stellen. Anamnese, Labor-, EKG- und Echokardiografie-Befunde sind bei Amyloid-CM sehr unspezifisch. Weiterführende bildgebende Verfahren sind das kardiale MRT (Nachweis von Infiltraten) und die Skelettszintigrafie mit bestimmten Radionukliden. Bei einem entsprechenden Verdacht sollte mittels Immunfixation nach freien Leichtketten gesucht werden im Hinblick auf eine mögliche AL-Amyloidose. Der positiv prädiktive Wert der nun vielfach vorgeschlagenen Diagnosepfade zur Bestätigung einer ATTR-CM<sup>[3]</sup> ist aber noch unzureichend definiert und die Exaktheit sicherlich auch abhängig von der lokalen Expertise.

Die Prognose der Patienten mit einer kardialen Amyloidose ist schlecht und hängt – neben dem Ausmaß der Organbeteiligung – auch vom Zeitpunkt der Diagnosestellung ab<sup>[3]</sup>. Die AL-Amyloidose schreitet rasch fort. Ein Drittel der Patienten mit fortgeschrittener kardialer Beteiligung stirbt innerhalb eines Jahres. Die 4-Jahres-Überlebensrate liegt bei 40-60%<sup>[1]</sup>. Wird durch eine Chemotherapie eine Remission erzielt, liegt das mittlere Überleben bei > 5 Jahren<sup>[3]</sup>.

Bei der ATTR-CM betragen nach einer Metaanalyse die Überlebensraten ohne spezifische Behandlung nach einem Jahr 90%, nach 2 Jahren 76% und nach 5 Jahren 50%<sup>[4]</sup>. Nach Korrektur für statistische Störfaktoren war der Verlauf bei den Wildtyp-Formen etwas günstiger als bei den hereditären Formen. Bei letzteren gehen bestimmte Mutationen mit einem günstigeren und andere mit einem schlechteren Verlauf einher.

**Behandlung:** Tafamidis zählt pharmakologisch zu den sog. Chaperonen (Aufpasser). Chaperone verhindern die Ausbildung von Aggregaten, indem sie die hydrophoben Seitenketten ungefalteter Proteine abschirmen und dadurch die korrekte Faltung der Proteine ermöglichen. Die Chaperone lagern sich dabei an die Proteine an, werden aber nicht fester Bestandteil des zu faltenden Proteins. Tafamidis kann das ATTR-Tetramer stabilisieren. Es wurde 2011 unter dem Handelsnamen Vyndaqel® von der Europäischen Kommission (EC) als „Orphan Drug“ zur oralen Behandlung der ATTR-Polyneuropathie (ATTR-PN) im Stadium 1 zugelassen<sup>[5]</sup>. Im Jahr 2018 folgten mit Patisiran (siRNA; Onpattro®) und Inotersen (Antisense-Oligonukleotid; Egsedi®) zwei weitere Wirkstoffe gegen die ATTR-PN. Alle drei Medikamente sind mit Jahrestherapiekosten von 180.000-480.000 € extrem teuer.

Die Wirksamkeit von Tafamidis bei der ATTR-PN wurde im Jahr 2012 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in Deutschland (G-BA) bewertet<sup>[6]</sup>. Auf der Basis zweier Studien wurde ein „geringer Zusatznutzen“ gegenüber „best supportive care“ festgestellt. Der Nutzen besteht in einer Verzögerung der fortschreitenden Symptome, wenn es in frühen Stadien eingesetzt wird. Ein Einfluss auf die Mortalität war nicht nachweisbar. Die Zahl der in Deutschland für eine Tafamidis-Behandlung in Frage kommenden Patienten mit ATTR-PN wurde vom G-BA auf 40-104 beziffert. Vor diesem Hintergrund war der damalige vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) Pfizer verlangte Preis (198.250,36 € Jahrestherapiekosten bei 20 mg Tagesdosis) möglicherweise berechtigt.

Im Jahr 2020 hat Vyndaqel® von der EC auch die Zulassung für die Behandlung der ATTR-CM erhalten, sowohl für die hereditäre Form als auch für den Wildtyp. Nach dieser Zulassungserweiterung hat das Medikament sofort die Umsatzgrenze von 50 Mio. € für „Orphan Drugs“ in einem Kalenderjahr überschritten. Tafamidis wird bei der ATTR-CM mit einmal 61 mg täglich dosiert; die Jahrestherapiekosten betragen lt. Angaben des G-BA 328.553 €. Entsprechend wurde der G-BA-Beschluss von 2012 aufgehoben <sup>(7)</sup>.

Die zur Zulassung bei der Indikation ATTR-CM führende Studie trägt das Akronym ATTR-ACT <sup>(8)</sup>. In diese vom pU initiierte und finanzierte Studie wurden Patienten mit mindestens einem vorangegangenen Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz oder einer Vorgeschichte mit Hypervolämie und Diuretika-Behandlung eingeschlossen. Die Diagnose ATTR-CM musste bei der hrATTR durch eine Genotypisierung und einen passenden kardialen Ultraschallbefund (Septumdicke > 12 mm) und einer positiven Organbiopsie gesichert sein (aus Fettaspirat, Speicheldrüsengewebe, Bindegewebe aus einer Nervenscheide oder Myokard). Der Wildtyp wurde diagnostiziert durch molekulargenetischen Ausschluss eines hrTTR-Genotyps und einen passenden Echokardiographiebefund sowie einen positiven Biopsiebefund. Bei uneindeutigem Befund war ein Bestätigungstest erforderlich, meist eine Skelettszintigraphie.

Ausgeschlossen wurden u.a. herzinsuffiziente Patienten in NYHA-Klasse IV sowie solche mit Medikation von Digitalis oder Kalziumantagonisten (negative Auswirkungen auf die Ventrikelfunktion), erhöhten Transaminasen (> Zweifaches der Norm) oder einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (GFR < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach hereditärem oder Wildtyp und Schweregrad der Herzinsuffizienz. Die Patienten erhielten im Verhältnis 2:1:2 einmal täglich entweder 80 oder 20 mg Tafamidis oral oder Plazebo. Die Behandlungsdauer betrug 30 Monate. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Gesamtmortalität und der Häufigkeit kardiovaskulär bedingter Krankenhausaufenthalte.

Über 20 Monate wurden an 48 Zentren in 13 Ländern 441 Personen randomisiert. Das mittlere Alter lag bei 75 Jahren (Spannweite 46-89 Jahre); 89% waren Männer. Zu Studienbeginn waren 58% der Studienteilnehmer in NYHA-Klasse II und 33% in Klasse III. Das Ventrikelseptum war durchschnittlich 16 mm dick. Bei 76% wurde eine wtATTR diagnostiziert und bei 24% eine hrATTR.

62 Personen beendeten die Studie vorzeitig (14%), 25 in den Tafamidis-Gruppen und 37 in der Plazebo-Gruppe, meist wegen Rücknahme der Einwilligung oder Nebenwirkungen. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 23 Monaten waren nach der „Intention to treat“-Analyse in den Tafamidis-Armen signifikant weniger Patienten gestorben (29,5% vs. 42,9%; Hazard Ratio = HR: 0,70; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,51-0,96). Aus dem absoluten Unterschied von 13,4% errechnet sich eine Number Needed to Treat (NNT) von ca. 7 über 23 Monate bzw. 15 über ein Jahr. Außerdem mussten die Patienten mit Tafamidis seltener stationär behandelt werden (52,3% vs. 60,5%) und hatten bessere Werte beim 6-Minuten-Gehtest und in den Lebensqualität-Scores. Die Häufigkeit und Art unerwünschter Ereignisse waren in beiden Gruppen etwa gleich.

Der positive Effekt von Tafamidis zeigte sich sowohl bei der hrATTR-CM als auch bei der wtATTR-CM, und wie bei der Polyneuropathie scheint es vorteilhaft zu sein, wenn die Behandlung in frühen

Krankheitsphasen einsetzt (NYHA-Klasse I und II).

Ein besseres Überleben mit spezifischer Therapie (Tafamidis bzw. Patisiran) wurde auch in dem bereits erwähnten systematischen Review gefunden <sup>(4)</sup>. Insgesamt 1.243 Patienten erhielten in Studien die genannten Medikamente und hatten bessere Überlebensraten im Vergleich zu Placebo: nach 2 Jahren 79,9% vs. 72,4% und nach 5 Jahren 64,0% vs. 45,8%).

Nach den Ergebnissen der ATTR-ACT-Studie sah der G-BA Belege für einen „beträchtlichen Zusatznutzen“ von Tafamidis bei der Indikation ATTR-CM <sup>(9)</sup>. Bei der Schätzung der in Deutschland in Frage kommenden Zahl von Patienten lag man aber mit 1.630-1.730 sicher zu niedrig. Der pU geht von einer deutlich höheren Prävalenz aus und platziert das Thema und die neue Behandlungsmöglichkeit der ATTR-CM in vielen Fachmedien. Seit einigen Monaten läuft zudem eine „Disease Awareness“-Kampagne für die ATTR-Amyloidose, auch in den Laienmedien. Im Jahr 2021 wurde sogar ein „Welt-Amyloidose-Tag“ ins Leben gerufen mit tatkräftiger Unterstützung des pU von Tafamidis <sup>(10)</sup>. Wenn die Diagnose ATTR-CM nun häufiger gestellt wird, eröffnet sich bei den gegenwärtigen Preisen (Jahrestherapiekosten von Tafamidis 320.269 €; 9) ein einträgliches Geschäft. Und wieder einmal würde ein „Orphan Drug“ zu einem „Blockbuster“ werden (vgl. <sup>(11)</sup>).

## Literatur

1. Ihne, S., et al.: Dtsch. Arztebl. Int. 2020, 117, 159 ([Link zur Quelle](#))
2. Röcken, C., et al.: Pathologie 2009, 30, 226 ([Link zur Quelle](#))
3. Yilmaz, A., et al.: Kardiologie 2019, 13, 264 ([Link zur Quelle](#))
4. Antonopoulos, A.S., et al.: Eur. J. Heart Fail. 2022 ([Link zur Quelle](#))
5. EPAR Vyndaqel 20 mg: ([Link zur Quelle](#))
6. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf). ([Link zur Quelle](#))
7. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_D-510\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_BAnz.pdf) ([Link zur Quelle](#))
8. Maurer, M.S., et al. (ATTR-ACT = Safety and efficacy of tafamidis in patients with transthyretin cardiomyopathy): N. Engl. J. Med. 2018, 379, 1007 ([Link zur Quelle](#))
9. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/622/#beschluesse> ([Link zur Quelle](#))
10. <https://www.presseportal.de/pm/13016/5054948> ([Link zur Quelle](#))
11. AMB 2008, 42, 73 ([Link zur Quelle](#))