

## Hereditäre ATTR-Amyloidose: Häufig kardiologische und neurologische Symptome Immer interdisziplinär diagnostizieren!

Hereditäre Transthyretin(ATTR)-Amyloidosen können rein neurologisch als ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (PNP) oder mit zusätzlich kardiologischer Symptomatik als gemischter Phänotyp verlaufen. Auch dominant kardial symptomatische Patientinnen und Patienten können eine zusätzliche PNP aufweisen, was das Behandlungsspektrum in Richtung RNA-basierter Therapien verbreitert. Eine interdisziplinäre Betreuung sowohl bei der Erstdiagnostik als auch im Verlauf ist deswegen geboten.

Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit ATTR-Amyloidose liegt die sporadische Wildtyp-Form der Erkrankung (ATTRwt) vor, die klinisch in der Regel als ATTR-Amyloidose mit vorwiegend kardialen Symptomen verläuft. Auch diese Patientinnen und Patienten können neurologische Symptome und damit einen gemischten Phänotyp haben, der bei der hereditären ATTRv-Amyloidose der Regelfall ist.<sup>1</sup> Tatsächlich würden sowohl die Häufigkeit der ATTRv-Amyloidose als auch die des gemischten Phänotyps eher unterschätzt<sup>2,3</sup>, sagte Prof. Dr. Ralf Baron, Kiel.

### Frühe Diagnose der ATTRv-Amyloidose ist prognoserelevant

Generell verlaufe die ATTRv-Amyloidose in vielen Fällen rapide progredient, so Baron. Üblicherweise würden 3 Stadien unterschieden, wobei im Stadium 1 sensorische Symptome wie Thermhypästhesie und Hypalgesie dominierten. Im Stadium 2 kämen dann motorische Symptome wie Steppergang und Muskelatrophie hinzu, bevor das Stadium 3 mit generalisierten Paresen folge<sup>4</sup>.

Bei der Diagnose ist es wichtig daran zu denken, dass auch Patientinnen und Patienten mit dominant kardiologischer Symptomatik einen gemischten Phänotyp aufweisen oder im Verlauf entwickeln können<sup>1</sup>. Zudem kann auch bei älteren Menschen nicht pauschal vom Wildtyp der Erkrankung ausgegangen werden. Bei bis zu 21% der Patientinnen und Patienten über 70 Jahren könnte eine hereditäre Form der Amyloidose vorliegen<sup>5</sup>.

Diagnostisch gelte es, eine durch ATTR-Amyloidose verursachte Polyneuropathie abzugrenzen von häufigeren Formen wie der diabetischen PNP. Typisch für die Amyloidose-PNP sei, dass motorische Symptome eher früh aufträten, insbesondere

eine Gangunsicherheit. Typisch seien auch eine frühe Kältehypästhesie sowie eine frühe autonome Polyneuropathie. Letztere äußert sich in Mundtrockenheit, gastrointestinalen Symptomen, orthostatischem Schwindel oder erektiler Dysfunktion. Um die Abgrenzung der Amyloidose-PNP zu erleichtern, haben Baron und andere ein Screening-Tool entwickelt, den AmyloScan. Das Set enthält auch einen Metallwürfel für die Kältehypästhesie und ein Algometer für die ebenfalls typische Druckschmerzhyperalgesie.

### Bei der Therapie haben RNA-basierte Ansätze oft Vorteile

Therapeutisch stehen bei neurologischen bzw. gemischten Phänotypen mehrere Optionen zur Verfügung, die die Progression verhindern können. Es gebe Patientinnen und Patienten mit hereditärer ATTR-Amyloidose, die mit einem TTR-Stabilisator gut führbar seien, so Baron. Meist werde RNA-basierten Therapien aber der Vorzug gegeben. Dabei bevorzugen die Kieler wegen des günstigen Verträglichkeitsprofils small interfering RNA(siRNA)-basierte Therapien wie Vutrisiran (Amvuttra®)<sup>6</sup>, das alle 3 Monate subkutan (s.c.) injiziert wird.

Vutrisiran führe zu einem schnellen und umfassenden „Knockdown“ des pathogenen TTR, so Baron (Abb. 1). Es verhindere die Produktion des Substrats für weitere Amyloidbildung. Die Zulassung bei der ATTR-PNP im Stadium 1 oder 2 basierte auf der HELIOS-A-Studie<sup>7</sup>.

**Vutrisiran erreichte einen schnellen Knockdown des Serum-TTR-Levels innerhalb von 3 Wochen mit einer Senkung im Mittel um 88% anhaltend über 18 Monate**

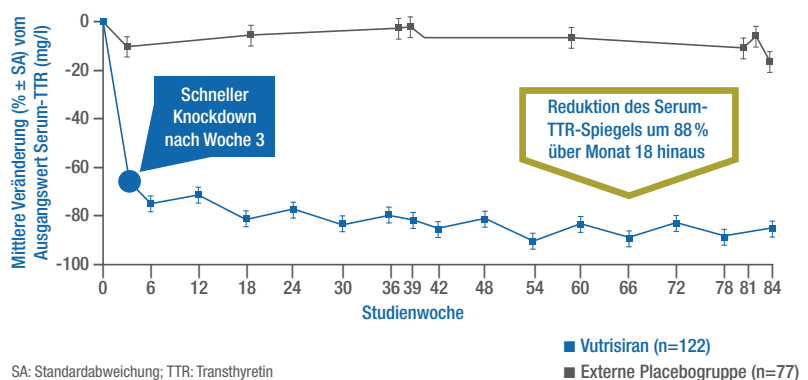


Abb. 1: Schneller und anhaltender Knockdown des pathogenen TTR durch Vutrisiran im Vergleich zur Baseline. In grau zum Vergleich historische Placebo-Kontrollen.<sup>6-8</sup>

## Progress-Beurteilung gewinnt an Bedeutung

Die vorgestellten Daten legen nahe, dass die therapeutischen Entscheidungen bei der ATTR-Amyloidose an Komplexität gewinnen könnten, wenn für die unterschiedlichen Phänotypen Therapieerweiterungen und neue Arzneimittel zugelassen werden. Eine vorgestellte Kasuistik verdeutlichte die Bedeutung der interdisziplinären Abstimmung sowohl bei der Diagnose als auch bei der Progressbewertung und daraus eventuell abgeleiteten Therapieänderungen.

1. Ungerer MN et al. Amyloid 2021;28(2):91–99.
2. Dispenzieri A et al. Orphanet J Rare Dis 2022;17:236.
3. Gentile L et al. Orphanet J Rare Dis 2023;18(1):350.
4. Schilling M et al. DGNeurologie 2020;3:369–383.
5. Porcari et al. Eur J Heart Fail 2023;25(4):515–524.
6. Fachinformation AMVUTTRA®, aktueller Stand.
7. Adams D et al. N Engl J Med 2018;379:11–21.
8. Adams D et al. Amyloid 2023;30(1):1–9.

### IMPRESSUM



Biermann Verlag GmbH  
Otto-Hahn-Str. 7  
50997 Köln  
Mit freundlicher Unterstützung der  
Alnylam Germany GmbH

## Die Herausforderungen und die Bedeutung der genetischen Testung verdeutlicht die folgende Kasuistik:

### Eine 77-jährige Patientin mit unklarer hypertropher Kardiomyopathie

Manchmal lohnt es, genau hinzusehen. Die 77-jährige Frau war für eine Zweitmeinung im Amyloidosezentrum vorstellig geworden. Bei bekannter linksventrikulärer Hypertrophie kam es zu progredienter Dyspnoe. Außerdem wurden Gangunsicherheit und Schwindel berichtet. Ein Morbus Fabry war vor Jahren ausgeschlossen worden. Klinisch fielen neben der Dyspnoe muskuloskelettale und neurologische Beschwerden auf. Kardial zeigten sich Troponin-T(TnT)- und NT-proBNP-Erhöhen, außerdem im Echo neben der ausgeprägten, biventrikulären Hypertrophie auch verdickte AV-Klappen und ein verdicktes, interatriales Septum. Ein fortgeschrittener Befund, der an eine Speichererkrankung denken ließ. Auffällig war, dass das EKG keine Hypertrophiezeichen zeigte, dafür aber einen R-Verlust über der Vorderwand. Eine AL-Amyloidose wurde per Labor ausgeschlossen, die Knochenszintigraphie zeigte eine kardiale ATTR-Amyloidose Perugini-Grad 3. Nach der neurologischen Untersuchung mit axonaler, sensomotorischer PNP an beiden Beinen wurde die Diagnose einer ATTR-Amyloidose mit gemischtem Phänotyp gestellt. In der zweimalig durchgeführten genetischen Diagnostik zeigte sich schließlich eine seltene, in Deutschland bis dahin nur einmal beschriebene *TTR*-Mutation.

Therapeutisch startete die amyloidosespezifische Behandlung mit Tafamidis 61 mg. Unter Therapie kam es aber zu einem Fortschreiten, insbesondere der PNP mit Gang- und Standataxie. Auch die Reizleitungsstörungen nahmen zu, sodass nach interdisziplinärer Fallbesprechung auf die siRNA Patisiran i.v. alle 3 Wochen und später auf das s.c. alle 3 Monate injizierbare Vutrisiran umgestellt wurde. Hierunter zeigte sich eine Stabilisierung der neurologischen und kardialen Befunde.

(Kasuistik aus CardiomedLive)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

#### Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

**Wirkstoff:** Vutrisiran-Natrium. **Qualitative u. quantitative Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze enth. Vutrisiran-Natrium entspr. 25 mg Vutrisiran in 0,5 ml Lösung. **Sonst. Bestandt.:** Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Wasser f. Injektionszwecke, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Phosphorsäure (zur pH-Wert-Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Amvuttra wird z. Behandl. d. hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachs. Patienten m. Polyneuropathie d. Stadien 1 o. 2 angewendet. **Gegenanzeigen:** Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) geg. d. Wirkstoff o. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Arthralgie, Schmerzen i. einer Extremität. Häufig: Dyspnoe, Reaktion a. d. Injektionsstelle, Alkalische Phosphatase i. Blut erhöht. **Wirkstoffgruppe:** Andere Mittel f. d. Nervensystem, ATC-Code: N07XX18. **Inhaber der Zulassung:** Alnylam Netherlands B.V., Antonio Vivaldistrat 150, 1083 HP Amsterdam, Niederlande. Vertreter in Deutschland: Alnylam Germany GmbH. Vertreter in Österreich: Alnylam Austria GmbH. **Abgabestatus:** DE: Verschreibungspflichtig. AT: Rezept- u. apothekenpflichtig. **Stand der Information der Fachkurzinformation bzw. Pflichttext:** Version 2.0. Weitere Informationen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.