

Aus dem Lehrstuhl  
für Innere Medizin II  
Prof. Dr. Lars Maier  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Prädiktoren des funktionellen Status in Patienten mit ATTR-Kardiomyopathie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Sydney Hegner

2024



Aus dem Lehrstuhl  
für Innere Medizin II  
Prof. Dr. Lars Maier  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Prädiktoren des funktionellen Status in Patienten mit ATTR-Kardiomyopathie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Sydney Hegner

2024

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bernhard Unsöld
2. Berichterstatter:	PD Dr. Simon Schopka
Tag der mündlichen Prüfung:	11.03.2024

# INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	VI
TABELLENVERZEICHNIS .....	VII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	VIII
1. EINLEITUNG .....	1
1.1. EINFÜHRUNG IN DAS THEMA – ATTR-AMYLOIDOSE .....	1
1.2. ATTR-KARDIOMYOPATHIE .....	3
1.3. PATHOPHYSIOLOGIE – ENTSTEHUNG DER DYSFUNKTION .....	3
1.4. WILDTYP UND HEREDITÄRE ATTR-AMYLOIDOSE .....	4
1.5. KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD UND DIAGNOSE .....	4
1.6. NYHA-KLASSIFIKATION .....	11
1.7. AMYLOIDOSE-SCORES .....	12
1.7.1. HEIRISK-SCORE .....	12
1.7.2. MAYO-SCORE .....	13
1.7.3. NAC-SCORE .....	13
1.8. ATTR-AMYLOIDOSE WÄHREND DER COVID-19-PANDEMIE .....	14
1.9. GESCHLECHTERSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE .....	15
1.10. CHIRURGISCHE THERAPIE – TRANSPLANTATION .....	16
1.11. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE MIT TAFAMIDIS .....	16
1.12. WEITERE THERAPIEMÖGLICHKEITEN .....	17
1.13. AUFGABENSTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....	18
2. MATERIAL UND METHODEN .....	20
2.1. PATIENTENKOLLEKTIV .....	20
2.2. DATENERHEBUNG .....	20
2.3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN .....	20
2.4. STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG .....	21
3. ERGEBNISSE .....	23
3.1. BASISDATEN .....	23
3.2. FUNKTIONELLER STATUS .....	24
3.3. RISIKOSCORES .....	24
3.4. VORERKRANKUNGEN .....	25
3.5. MEDIKAMENTENANAMNESE .....	27

3.6.	BEFUNDE DER ELEKTROKARDIOGRAFIE .....	28
3.7.	ECHOKARDIOGRAFISCHE BEFUNDE .....	30
3.8.	LABORPARAMETER .....	35
3.9.	INVASIVE HÄMODYNAMISCHE PARAMETER .....	38
3.10.	PATHOLOGIE-PARAMETER.....	40
3.11.	MULTIPLE LINEARE REGRESSIONSANALYSE .....	41
4.	DISKUSSION.....	43
4.1.	PATIENTENBASISDATEN .....	43
4.2.	FUNKTIONELLER STATUS UND ETABLIERTE RISIKOSCORES .....	45
4.3.	EXTRAKARDIALE VORERKRANKUNGEN UND MEDIKAMENTE .....	46
4.4.	ELEKTROKARDIOGRAFIE .....	48
4.5.	ECHOKARDIOGRAFIE.....	49
4.6.	LABORPARAMETER.....	52
4.7.	INVASIVE HÄMODYNAMISCHE PARAMETER.....	53
4.8.	MULTIPLE LINEARE REGRESSIONSANALYSE .....	54
4.9.	WEITERES.....	54
4.10.	VALIDITÄT DER SCORES – GÜLTIGKEIT UND LIMITATIONEN .....	54
4.10.1.	VALIDITÄT DES NAC-SCORES .....	54
4.10.2.	VALIDITÄT DES MAYO-SCORES .....	55
4.10.3.	VALIDITÄT DES HEIRISK-SCORES .....	55
4.11.	VALIDITÄT DER LEITVARIABLE NYHA .....	56
4.12.	POTENZIELLE BIAS.....	56
4.13.	AUSBLICK AUF NEUE THERAPIEMÖGLICHKEITEN.....	57
4.13.1.	BEREITS ZUGELASSENE MEDIKAMENTE .....	57
4.13.2.	AKTUELL NOCH NICHT ZUGELASSENE MEDIKAMENTE .....	58
4.13.2.1.	TTR-STABILISATOR .....	58
4.13.2.2.	HUMANE MONOKLONALE ANTIKÖRPER .....	58
4.13.2.3.	GENE SILENCERS.....	58

4.13.2.4. CRISPR/CAS9 GENE EDITING .....	59
4.13.2.5. ANDERE THERAPIEMÖGLICHKEITEN .....	59
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	60
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	62
7. DANKSAGUNG .....	A
8. LEBENSLAUF.....	B

*Bemerkung: Es wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf geschlechterspezifische Formulierungen verzichtet. Soweit personenbezogene Bezeichnungen ausschließlich in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich im Sinne der Gleichberechtigung auf alle Geschlechter. Die verwendete Sprachform beinhaltet dementsprechend keine Wertung. Wird ein bestimmtes Geschlecht (männlich, weiblich, usw.) gemeint, ist dies eindeutig formuliert.*

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: HISTOLOGISCHE DARSTELLUNG DER AMYLOIDOSE .....	2
ABBILDUNG 2: TTE MIT MESSUNG DES LONGITUDINALEN STRAIN UND NACHWEIS DES APICAL-SPARING-PHÄNOMENS .....	6
ABBILDUNG 3: DIAGNOSE DER KARDIALEN AMYLOIDOSE .....	9
ABBILDUNG 4: TRACERAUFNAHME IN DER SKELETTSZINTIGRAFIE .....	10
ABBILDUNG 5: ANGRIFFSPUNKTE FÜR MEDIKAMENTE BEI ATTR- AMYLOIDOSE .....	18
ABBILDUNG 6: VERTEILUNG DER PATIENTEN .....	24
ABBILDUNG 7: QTC-ZEIT UND NYHA-STADIUM .....	30
ABBILDUNG 8: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LAVI UND NYHA .....	30
ABBILDUNG 9: ZUSAMMENHANG VON LVEF UND NYHA .....	31
ABBILDUNG 10: ZUSAMMENHANG VON NYHA-KLASSE UND E/E' .....	32
ABBILDUNG 11: KORRELATION ZWISCHEN TAPSE UND NYHA .....	32
ABBILDUNG 12: WECHSELBEZIEHUNG ZWISCHEN GLS UND NYHA .....	33
ABBILDUNG 13: ZUSAMMENHANG VON NYHA-KLASSE UND NTPROBNP .....	36
ABBILDUNG 14: KORRELATION VON GFR UND NYHA .....	36
ABBILDUNG 15: VERGLEICH VON LVEDP DER BEIDEN NYHA-GRUPPEN .....	38

## TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: RED FLAGS BEI AMYLOIDOSE .....	7
TABELLE 2: PERUGINI GRADE .....	10
TABELLE 3: NYHA-KLASSIFIKATION BEI HERZINSUFFIZIENZ .....	11
TABELLE 4: EINTEILUNG DES HEIRISK-SCORES FÜR TTR-AMYLOIDOSE .....	12
TABELLE 5: EINTEILUNG DES MAYO-SCORES .....	13
TABELLE 6: EINTEILUNG DES NAC-SCORES .....	14
TABELLE 7: BASISDATEN.....	23
TABELLE 8: RISIKOSCORES BEI (KARDIALER) AMYLOIDOSE.....	25
TABELLE 9: VORERKRANKUNGEN .....	26
TABELLE 10: MEDIKAMENTENANAMNESE .....	27
TABELLE 11: EKG-PARAMETER .....	28
TABELLE 12: TTE-PARAMETER .....	33
TABELLE 13: LABORPARAMETER.....	37
TABELLE 14: INVASIVE HÄMODYNAMISCHE PARAMETER.....	39
TABELLE 15: PATHOLOGIE-PARAMETER .....	40
TABELLE 16: PRÄDIKTOREN DES NYHA-STADIUMS IN DER MULTIPLEN LINEAREN REGRESSION .....	41

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

### A

ACE .....Angiotensin-konvertierendes Enzym

AF .....atrial fibrillation; Vorhofflimmern

ANOVA.....analysis of variance; Varianzanalyse

ARNI Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor

ATTR..... Transthyretin-Amyloidose

ATTR-ACT ..Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Clinical Trial; doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zu Tafamidis

ATTRv ..... hereditäre Transthyretin Amyloidose (v: variant)

a-Welle ..... Teil der Vorhofdruckkurve während der Vorhofsystole

A-Welle..... maximale spätdiastolische Blutflussgeschwindigkeit des aktiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (Vorhofkontraktion)

### B

BMI ..... Body-Mass-Index

### C

Cas9 ..... CRISPR associated protein 9; Endonuklease

CHE..... Cholinesterase

CKD.....chronic kidney disease; Chronische Nierenerkrankung

CM .....Kardiomyopathie

COVID-19 ....coronavirus disease 2019

CRISPR ..... clustered regularly interspaced short palindromic repeats; Abschnitte sich wiederholender DNA

### D

DGK ..... Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

### E

e' .....frühdiaastolische, passive Mitralanulusgeschwindigkeit

EGCG ..... Epigallo-Catechin-Gallat

eGFR .... estimated glomerular filtration rate; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

EKG ..... Elektrokardiogramm

EKV..... elektrische Kardioversion

EMB ..... Endomyokardbiopsie

EU.....Europäische Union

E-Welle ..... maximale frühdiaastolische Blutflussgeschwindigkeit des passiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel

### G

Gamma-GT .....Gamma-Glutamyltransferase

GFR .....glomeruläre Filtrationsrate

GLS..global longitudinal strain; Maß für die linksventrikuläre Globalfunktion

GOT ..... Glutamat-Oxalacetat-  
Transaminase

GPT .. Glutamat-Pyruvat-Transaminase

## H

hATTR.....hereditäre Transthyretin-  
Amyloidose

HeiRisk....Heidelberger Risikoscore für  
die Prognose der  
Überlebenswahrscheinlichkeit bei  
Amyloidose

HFpEF .....heart failure with preserved  
ejection fraction; Herzinsuffizienz mit  
erhaltener Ejektionsfraktion

HI.....Herzinsuffizienz (auch HF: heart  
failure)

hsTnT ..... hochsensitives Troponin T

HZV ..... Herzzeitvolumen

## I

ICD .....implantable cardioverter-  
defibrillator; Implantierbarer  
Kardioverter-Defibrillator

IT.....Indifferenztyp

IVSD ..... Durchmesser des  
interventrikulären Septums in der  
Diastole

## K

KHK..... Koronare Herzkrankheit

KTS ..... Karpaltunnelsyndrom

## L

LA.....linkes Atrium; linksatrial

LAHB.....linksanteriorer Hemiblock

LAVI ..... linksatrialer Volumenindex

LSB .....Linksschenkelblock

LT..... Linkstyp

LV .....linker Ventrikel; linksventrikulär

LVEDD.....linksventrikulärer  
enddiastolischer Durchmesser

LVEDP ..... Left ventricular end diastolic  
pressure; Linksventrikulärer  
enddiastolischer Druck

LVEDV ..... linksventrikuläres  
enddiastolisches Volumen

LVEFlinksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVESD .....linksventrikulärer  
endsystolischer Durchmesser

LVESV ..... linksventrikuläres  
endsystolisches Volumen

LVH..... linksventrikuläre Hypertrophie

LVMI ... linksventrikulärer Massenindex

## M

Mayo .. Mayo Clinic; Risikoscore für die  
Prognose der  
Überlebenswahrscheinlichkeit bei  
Amyloidose

MR ....Mitralklappenregurgitation bzw. -  
insuffizienz

MRT .....Magnetresonanztomographie

## N

NAC ..... National Amyloidosis Centre;  
Risikoscore für die Prognose der  
Überlebenswahrscheinlichkeit bei  
Amyloidose

NT-proBNP ..... N-terminal pro B-Typ  
natriuretisches Peptid

NYHA ..... New York Heart Association;  
Schweregrad der Herzinsuffizienz

## **P**

PA-Druck ..... Pulmonalarteriendruck

PCWP .....pulmonary capillary wedge  
pressure; pulmonalkapillärer  
Verschlussdruck

PN .....Polyneuropathie

PQ .....Zeitintervall vom Anfang der P-  
Welle bis zum Anfang der Q-Zacke

PVI ..... Pulmonalvenenisolation

PWTD ..... posterior wall thickness in  
diastole; Hinterwanddicke während  
der Diastole

## **Q**

QRS-Zeit . Zeitintervall vom Anfang der  
Q-Zacke bis zum Ende der S-Zacke

QTc-Zeit ..... frequenzkorrigiertes  
Zeitintervall vom Anfang des QRS-  
Komplexes bis zum Ende der T-  
Welle

## **R**

RA. ....rechtes Atrium; rechtsatrial

RA-Druck..... rechtsatrialer Druck

RCM ..... Restriktive Kardiomyopathie

RR.....Blutdruck nach Riva-Rocci

RSB ..... Rechtsschenkelblock

RT. .... Rechtstyp

RVD1..Right ventricular basal diameter  
at end-diastole; Rechtsventrikulärer  
enddiastolischer Basaldurchmesser

## **S**

SARS-CoV-2..severe acute respiratory  
syndrome coronavirus type 2;

Schweres-akutes-

Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ  
2

SE .....standard error; Standardfehler

SEM ..... standard error of the mean;  
Standardfehler des Mittelwerts

SGLT2 .. sodium/glucose cotransporter  
2; Glucosetransporter Typ 2

SKS..... Spinalkanalstenose

sPAP ..... systolic pulmonary arterial  
pressure; systolischer  
Pulmonalarteriendruck

ST.. .....Steiltyp

S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

## **T**

TAPSE .tricuspid annular plane systolic  
excursion; echokardiographischer  
Parameter zur Beurteilung der  
systolischen Rechtsherzfunktion

Thermo ..... Thermodilution

TR..... Trikuspidalklappenregurgitation  
bzw. -insuffizienz

TTE ...Transthorakale Echokardiografie

TTR.....Transthyretin

## **U**

UKR . Universitätsklinikum Regensburg

ÜLT ..... überdrehter Linkstyp

ÜRT ..... überdrehter Rechtstyp

**V**

VCI ..... Vena cava inferior  
v-Welle ..... Teil der Vorhofdruckkurve  
während der Ventrikelsystole

**W**

wtATTR..... Wildtyp-Transthyretin-  
Amyloidose

**Z**

ZVD.....Zentraler Venendruck bzw.  
zentralvenöser Druck

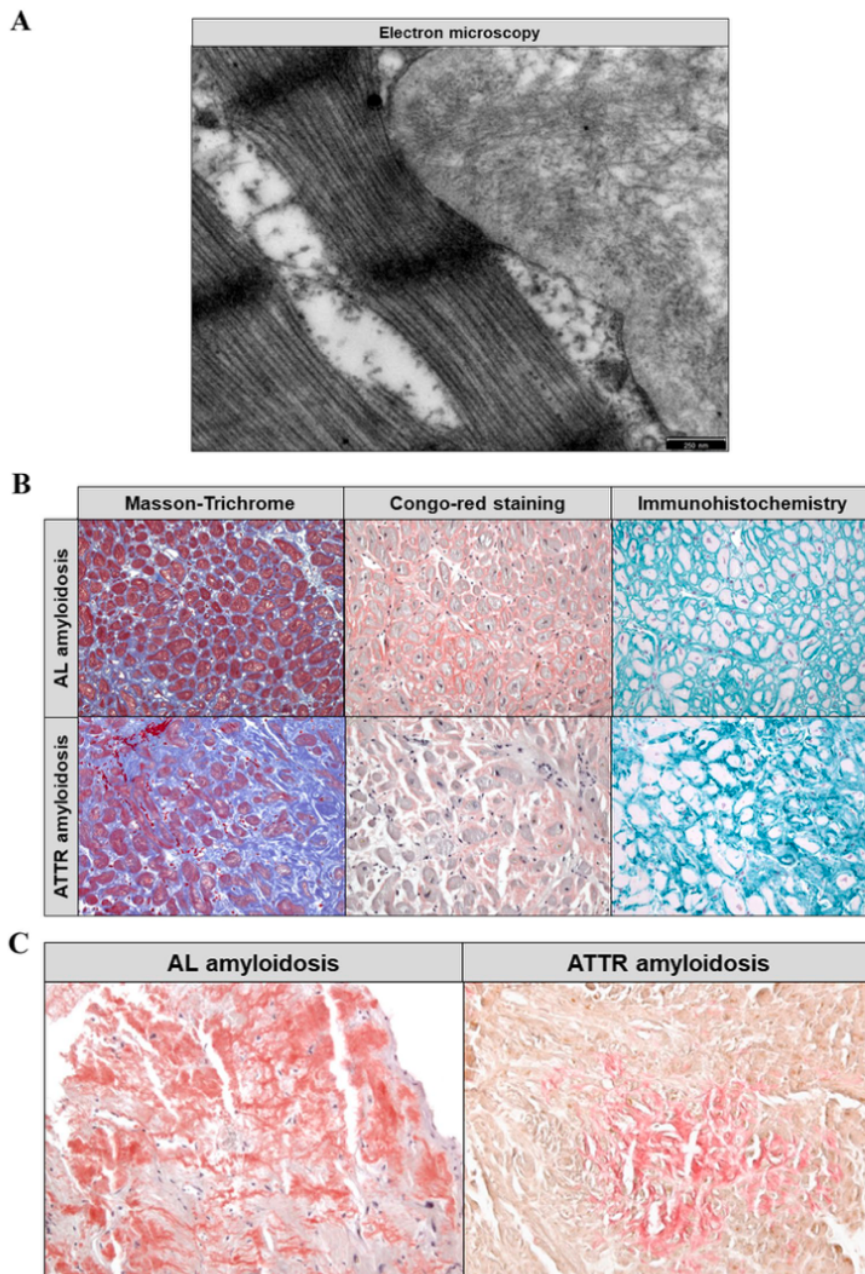
# 1. Einleitung

## 1.1. Einführung in das Thema – ATTR-Amyloidose

Die ATTR-Amyloidose gehört zu den systemischen Amyloidosen und ist eine progrediente Speicherkrankheit (1), bei der es zur interstitiellen Ablagerung von fehlgefalteten, unlöslichen Transthyretin-Fibrillen (TTR) kommt. Es können verschiedene Gewebe und Organsysteme betroffen sein (2), wie das Herz oder das Nervensystem. In dieser Arbeit wird der Fokus auf die kardialen Manifestationen gerichtet.

TTR, auch Präalbumin genannt, ist ein homotetrameres Serumtransportprotein für Retinol sowie Thyroxin und wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert (3). Die Fibrillen entstehen, wenn das sonst stabile Tetramer in seine Monomere zerfällt und diese sich zu unlöslichen, schädlichen Amyloidfibrillen falten (1). Die Dissoziation bzw. die Destabilisierung des Tetramers ist der kritische, geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Bildung von Amyloid (4). Ursprünglich besitzt TTR eine kugelige Form mit einem zentral gelegenen hydrophoben Kanal (5), der die Bindungsstelle für Thyroxin und Retinol bildet (6). Bei oxidativem Stress bildet das Plasmatransportprotein antiparallele  $\beta$ -Faltblätter aus (7), von denen das amyloidogene Potenzial ausgeht (8). Auch ein niedriger pH-Wert, limitierte Proteolyse, erhöhte Temperatur, vorhandene Metall-Ionen und Osmolyte stören die dreidimensionale Struktur und führen letztendlich zur Fehlfaltung (9).

Histologisch lassen sich die Amyloidablagerungen in der Kongorotfärbung darstellen und polarisationsoptisch zeigen sie sich als apfelgrüne Fibrillen (10). Da diese Färbung jedoch nicht zu den Standardfärbungen gehört und erst bei Verdacht auf eine Amyloidose durchgeführt wird (8), ist die Wahrscheinlichkeit einer (zufälligen) Diagnose verringert. In *Abbildung 1* ist eine Übersicht der Immunhistochemie zur Differenzierung der Subtypen dargestellt (entnommen aus (11)).



**Abbildung 1: Histologische Darstellung der Amyloidose**

siehe Quelle (11), CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

A Nachweis von Amyloidfibrillen (Biopsie: Endomyokard) im Elektronenmikroskop, charakteristische Struktur antiparalleler  $\beta$ -Stränge (Durchmesser 7–13 nm)

B Immunhistochemische Färbungen zur exakten Klassifikation des Amyloids schon in frühen Stadien

C Kardiale AL-Amyloidose: retikuläres/perizelluläres Muster;

Kardiale ATTR-Amyloidose: fokale Ablagerungen des Amyloids

## **1.2. ATTR-Kardiomyopathie**

Die ATTR-assoziierte Kardiomyopathie (ATTR-CM) ist eine sekundäre, erworbene und restriktive Kardiomyopathie (12). Zu den häufig vorkommenden, jedoch unspezifischen Symptomen zählen Dyspnoe, Pleuraergüsse und periphere Ödeme, die typische Anzeichen einer Herzinsuffizienz (HI) darstellen (10). Als pathophysiologische Folge der restriktiven Kardiomyopathie (RCM) leiden die Patienten gehäuft an einer HI mit erhaltener ( $\geq 50\%$ ) systolischer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) (12), auch als diastolische HI bezeichnet. Die diastolische HI charakterisiert sich im Herzkatheter durch einen erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) und zeigt in der transthorakalen Echokardiografie (TTE) einen vergrößerten linken Vorhof oder einen strukturell veränderten linken Ventrikel (LV, zum Beispiel linksventrikuläre Hypertrophie) (13) sowie eine diastolische Dysfunktion (kennzeichnend unter anderem durch  $E/e'$ ).

Neben HFpEF existieren zwei weitere Formen: HI mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrfEF,  $\leq 40\%$ ) und HI mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFmrEF, 41-49 %) (14).

Bei Patienten mit ATTR-CM kann die Erkrankung als hypertrophe Kardiomyopathie fehlgedeutet werden (15), wodurch die richtige Diagnose und somit eine adäquate Therapie hinausgezögert werden. Zu den Differenzialdiagnosen gehören die Hämochromatose, der Morbus Fabry, andere Speicherkrankheiten (wie Glykogenosen) oder die hypertensive Herzerkrankung (10).

## **1.3. Pathophysiologie – Entstehung der Dysfunktion**

Durch die Ablagerung der unlöslichen TTR-Fibrillen im Herzmuskelgewebe kommt es zur Versteifung des Myokards, die die mechanische Funktion beeinträchtigt (16). In der Bildgebung erkennt man eine erhöhte biventrikuläre Wanddicke (Hypertrophie) (16).

Die reduzierte ventrikuläre Compliance verursacht zunächst eine diastolische Funktionsstörung (17) (bei normaler systolischer Funktion (16)). Die diastolische Dysfunktion bewirkt einen gesteigerten linksventrikulären enddiastolischen Druck und linksatrialen Druck. In fortgeschrittenen Stadien kann die myokardiale Dysfunktion zu einer reduzierten globalen systolischen Funktionsstörung führen (16, 17).

#### **1.4. Wildtyp und hereditäre ATTR-Amyloidose**

Es wird zwischen zwei Formen der systemischen ATTR-Amyloidose unterschieden. Die häufigere ist die Wildtyp-Form (wtATTR), die sich oft als Kardiomyopathie (CM) äußert und Gefäße, Binde- und Sehngewebe befällt (1). Die Wildtyp-Variante betrifft überwiegend (90 %) Männer im höheren Alter (>60 Jahre) (3). Laut gegenwärtiger Studien soll wtATTR bei bis zu 10 % der älteren Patienten ursächlich für deren HI-Symptomatik sein (18). Die wahre Prävalenz der Wildtyp-Form ist derzeit unbekannt, soll jedoch im Vergleich zur Prävalenz der hereditär erworbenen ATTR-Amyloidose (hATTR) hoch sein (15) und steigt mit dem Alter stark an.

In einer post-mortem Untersuchung von Porcari et al. wurden bei 43 % der autopsierten Herzen von Patienten  $\geq 75$  Jahre eine Amyloidose festgestellt, wovon in 50 % Transthyretin nachgewiesen werden konnte (19).

Die hereditäre Form (auch mATTR, m: mutiert oder ATTRv, v: variant), welche sich neben einer Herzbeteiligung v. a. durch eine Polyneuropathie (PN) bemerkbar macht (10), wird durch Gensequenzierung nachgewiesen. Das mutierte TTR-Gen wird autosomal-dominant vererbt (20) und folglich mit einem Risiko von 50 % an die Nachkommen weitergegeben. Diese Form wird durch Punktmutationen im TTR-Gen ausgelöst (21) – von denen derzeit mehr als 120 bekannt sind (22) – und tritt in Deutschland mit einer geschätzten Prävalenz von 1:100.000 auf (23). Jedoch spielt die hereditäre Form nur eine untergeordnete Rolle, denn laut dem Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zur kardialen Amyloidose aus 2019 beträgt der Anteil der hATTR in der Bundesrepublik unter allen ATTR-Amyloidosen weitaus unter 10 % (10).

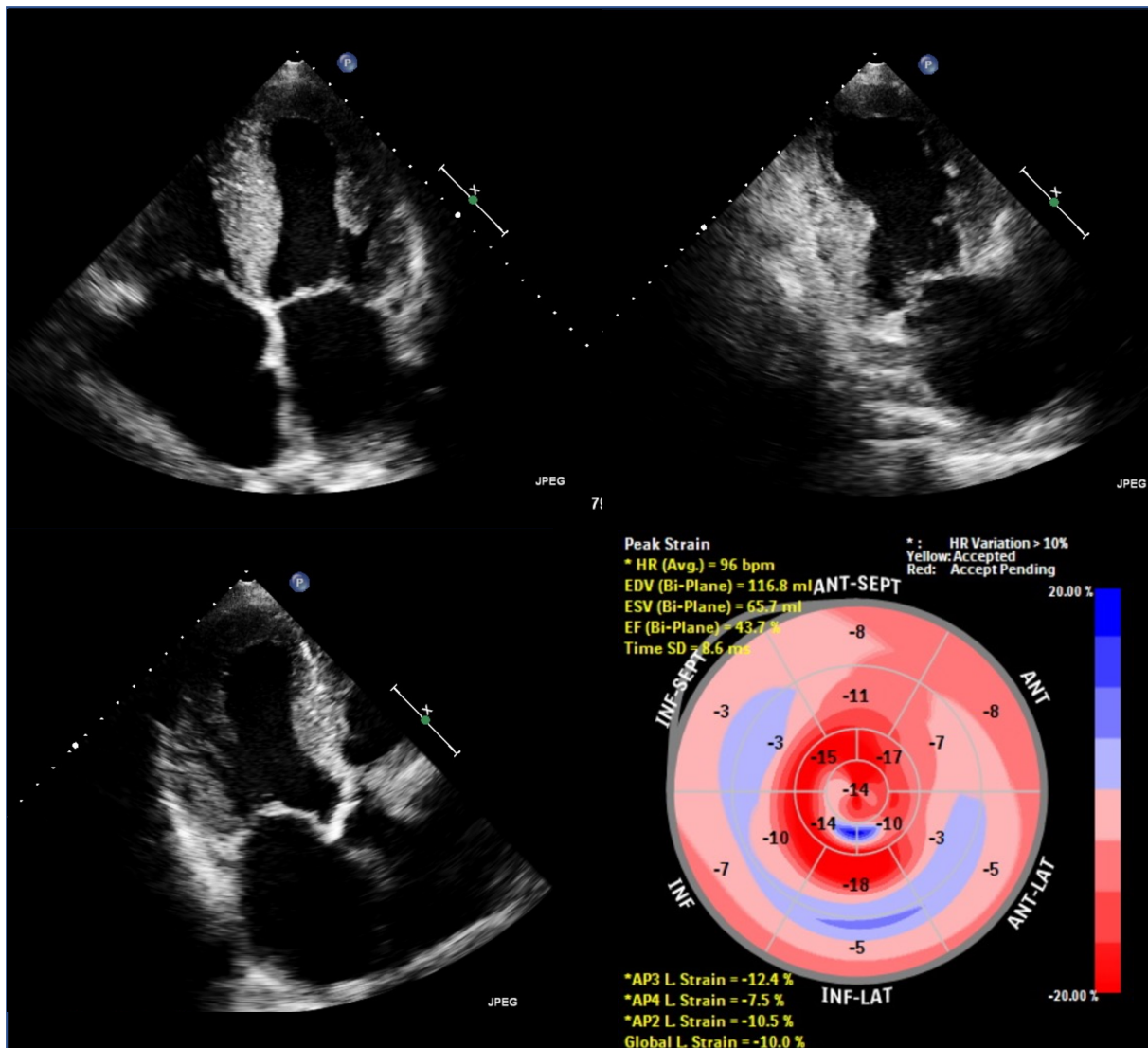
#### **1.5. Klinisches Erscheinungsbild und Diagnose**

Durch die Heterogenität der Symptome lässt sich die Erkrankung allein anhand klinischer Parameter schwer erkennen. Sie kann sich durch unspezifische kardiale Anzeichen wie (Belastungs-)Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen (15) oder durch neurologische Symptome wie Empfindungsstörungen in den Extremitäten (24) bemerkbar machen. Eine sehr häufige klinische Indikatorläsion ist das Karpaltunnelsyndrom (KTS), das bei etwa 40 % der Betroffenen vorkommt (23).

Labordiagnostisch haben sich zwei Werte als hilfreich erwiesen, die als kardiale Biomarker bekannt sind: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP; Marker bei HI) und Troponin T (deutet auf eine Herzschädigung zum Beispiel im Zuge eines Myokardinfarkts (MI) hin). Meistens sind beide Werte bei Vorhandensein einer ATTR-Amyloidose erhöht (10).

Hierneben ist im Elektrokardiogramm (EKG) die QTc-Zeit häufig verlängert (>440 ms) (11). Auch eine Niedervoltage bzw. das Vorliegen einer QRS-Komplex-Verbreiterung sind typische Kennzeichen (10). Im Zuge der kardialen Amyloidose kann es zu Komplikationen wie Vorhofflimmern (AF; 5-18 % bei hATTR im Vergleich zu 27-62 % bei wtATTR) (25), atrioventrikulären (AV) Blockierungen und Bradykardien kommen, die zu Schrittmacher- oder ICD-Implantation führen können (je nach Ausmaß der kardialen Beteiligung; sogenannte Device-Therapie) (10).

Zur Basisdiagnostik bei kardialer Amyloidose gehört die TTE, um die Pumpfunktion zu kontrollieren und die verschiedenen Herzstrukturen zu untersuchen. Charakteristische Zeichen in der TTE sind unter anderem eine auf die Amyloidablagerungen zurückzuführende LV-Wandverdickung von  $\geq 12$  mm, ein herabgesetzter LV „global longitudinal strain“ (GLS; absoluter Wert  $> -15$  %) (10) und verringerte Gewebedoppler-Geschwindigkeiten ( $< 5$  cm/s) der s', e' und a'-Wellen (26). Zusätzlich sind eine höhergradige diastolische Dysfunktion, eine „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) von  $\leq 19$  mm (Surrogatparameter der rechtsventrikulären systolischen Funktion) (26) und ein „sparkling myocardium“ (echoreiches septales Myokard) kennzeichnend. Mit einer Sensitivität von 93 % und Spezifität von 82 % ist das Auftreten eines „apical sparing“ (Beeinträchtigung des longitudinalen Strain in den basalen Segmenten, annähernd normale longitudinale Funktion der apikalen Segmente) das Alleinstellungsmerkmal für ATTR unter den Erkrankungen mit vergrößerter LV-Wandstärke (10). Die bei der ATTR-Amyloidose typischen Befunde in der TTE sind in *Abbildung 2* (eigene Daten) dargestellt.



**Abbildung 2: TTE mit Messung des longitudinalen Strain und Nachweis des Apical-sparing-Phänomens**

Auf die typischen Amyloidose-Merkmale in der Magnetresonanztomografie (MRT) wird in dieser Arbeit in *Tabelle 1* nur kurz eingegangen, da die Patienten dieser Arbeit keiner MRT unterzogen wurden.

Beim Vorhandensein der zuvor genannten und weiterer klinischer Warnhinweise, der sogenannten „red flags“, besteht der Verdacht einer kardialen Amyloidose. Zu den „red flags“ zählen unter anderem niedrige QRS-Voltage, erhöhtes NT-proBNP, erhöhte rechtsventrikuläre Wandstärke und bilaterales KTS (10). Auf diese Warnzeichen soll in *Tabelle 1* näher eingegangen werden (modifiziert nach (26)).

**Tabelle 1: Red flags bei Amyloidose**

<b>kardial/ extra- kardial</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>Red flag</b>	<b>am häufigsten bei (Amyloidosetyp)</b>
<i>kardial</i>	<b>Klinik</b>	hypotensiv oder normotensiv, wenn vorher hypertensiv	<b>ATTR</b>
	<b>EKG</b>	Pseudoinfarkt-Muster	alle
		niedrige/herabgesetzte QRS Voltage bis zum Grad der LV- Hypertrophie	alle
		AV-Block	alle
	<b>Labor</b>	disproportional erhöhtes NT- proBNP bis zum Grad der HI	alle
		persistierend erhöhte Troponin Werte	<b>ATTR, AL</b>
	<b>Echokardio- gramm</b>	erhöhte rechtsventrikuläre Wandstärke	alle
		„granular sparkling“ des Myokards	alle
		erhöhte Klappenstärke	alle
		Perikarderguss	alle
		reduzierter „longitudinaler strain“ mit „apical sparing“-Muster	alle
	<b>MRT</b>	subendokardiales „Late- Gadolinium-Enhancement“	alle
		erhöhte native T1-Werte	alle
		erhöhtes extrazelluläres Volumen	alle
		abnormale Gadolinium-Kinetik	alle
<i>extra- kardial</i>	<b>Klinik</b>	PN	<b>hATTR, wtATTR, AL</b>
		Dysautonomie	<b>ATTR</b>
		Taubheit	<b>wtATTR</b>
		bilaterales KTS	<b>hATTR, wtATTR</b>
		rupturierte Bizepssehne	<b>wtATTR</b>

		Lumbalkanalstenose	wtATTR
		Glaskörperablagerungen	wtATTR
		Familienanamnese	hATTR
	<b>Labor</b>	Renale Insuffizienz	AL
		Proteinurie	AL
<p><i>AL: Leichtketten-Amyloidose, AV: atrio-ventrikulär, EKG: Elektrokardiogramm, hATTR: hereditäre Transthyretin-Amyloidose, HI: Herzinsuffizienz, LV: linksventrikulär, MRT: Magnetresonanztomographie, NT-proBNP: N-terminal pro B-Typ natriuretisches Peptid, wtATTR: Wildtyp Transthyretin-Amyloidose.</i></p>			

Eine Differenzierung zu anderen Erkrankungen, die mit einer Hypertrophie des Herzmuskels einhergehen, wie der hypertrophen Kardiomyopathie, kann schwierig sein (27) und erfordert weiterführende diagnostische Maßnahmen. Die Endomyokardbiopsie (EMB) ist weiterhin der Goldstandard für die Diagnose nicht-ischämischer Herzerkrankungen, zu denen die kardiale Amyloidose zählt (10). Es muss jedoch anhand der Vor- und Nachteile der EMB individuell für jeden Fall entschieden werden, ob ein invasiver Nachweis notwendig ist oder ob dieser durch eine Kombination anderer Untersuchungsmethoden, wie bildgebender Verfahren, zu erbringen ist (27). Laut aktueller HI Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird die EMB bei Personen mit progredienter HI-Symptomatik dann empfohlen, wenn diese entweder zur Sicherung der Diagnose unerlässlich ist oder direkte therapeutische Folgen resultieren (10).

Daneben existieren wie bereits erwähnt verschiedene Untersuchungsmethoden, die bei Verdacht auf (ATTR-)Amyloidose durchzuführen sind. *Abbildung 3* zeigt einen Diagnoseleitfaden (modifiziert nach (26)).

## Diagnose der kardialen Amyloidose

invasiv (alle Typen)	non-invasiv (nur ATTR)
• kardiale Biopsie positiv	• Grad 2 oder 3 kardiale Aufnahme bei Bisphosphonat-Szintigraphie
oder	+
• extrakardiale Biopsie	• unauffälliger kappa/lambda-Leichtketten-Quotient im Serum
+	&
• Echokardiographie/MRT Kriterien	• Serum sowie Urin negativ in der Immunfixation (SPIE & UPIE)
	+
	• Echokardiographie/MRT Kriterien

### **Abbildung 3: Diagnose der kardialen Amyloidose**

*SPIE: Serumproteinelektrophorese mit Immunfixation*

*UPIE: Urinproteinelektrophorese mit Immunfixation*

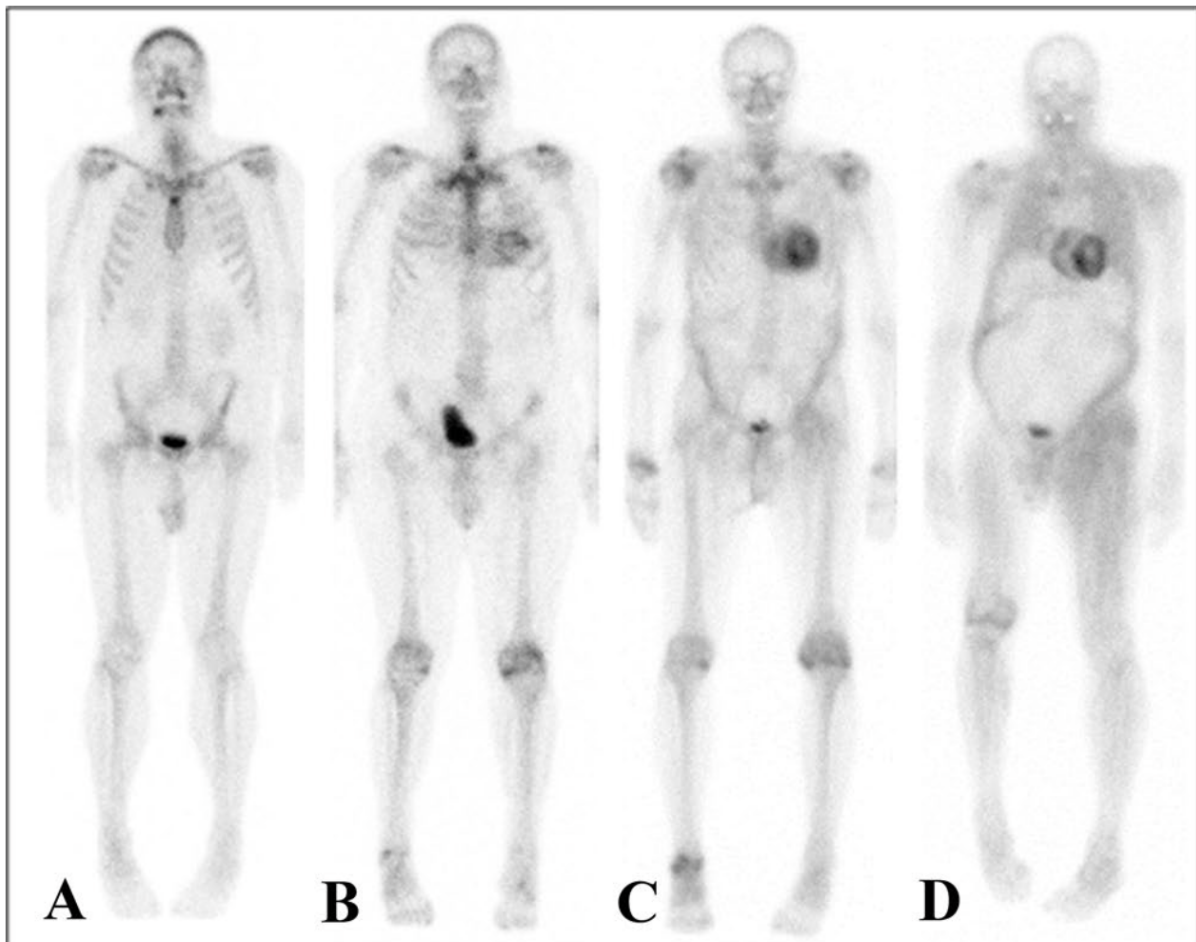
Die <sup>99m</sup>Tc-Phosphat-Skelettszintigraphie stellt eine alternative, nicht-invasive Untersuchungsmethode dar, die bei Vorliegen eines Perugini-Scores von 2 oder 3 eine Sensitivität und Spezifität von >99 % beziehungsweise 86 % erreicht (28). Um eine monoklonale Gammopathie beziehungsweise AL-Amyloidose als Differenzialdiagnose auszuschließen, kann eine Aussage zum Vorliegen einer ATTR-CM nur getätigt werden, wenn zusätzlich Urin- und Blutuntersuchungen durchgeführt werden (29) (siehe *Abbildung 6*). Der Mechanismus für die Anreicherung der Tracer an die Amyloid-Fibrillen ist noch nicht abschließend geklärt (30), es wird jedoch ein kalziumabhängiger Mechanismus vermutet (31). Als spezifische Marker für die kardiale ATTR-Amyloidose gelten <sup>99m</sup>Tc-Diphosphono-Propandicarbonsäure (DPD), <sup>99m</sup>Tc-Pyrophosphat (PYP) und <sup>99m</sup>Tc-Hydroxymethylendiphosphonat (HMDP) (30).

Bezüglich der Traceraufnahme werden 4 Grade nach Perugini (32, 33) unterschieden (siehe *Tabelle 2*).

**Tabelle 2: Perugini Grade**

Perugini Grad	Visuelle Traceraufnahme
0	keine Myokardaufnahme, normale Knochenaufnahme
1	Myokardaufnahme geringer als Knochenaufnahme
2	Myokardaufnahme ähnlich stark wie oder stärker als Knochenaufnahme
3	Myokardaufnahme, verminderte oder fehlende Knochenaufnahme

Abbildung 4 zeigt die verschiedenen Aufnahmelevel des Myokards in der  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD-Skelettszintigrafie (Bild entnommen aus (11)).



**Abbildung 4: Traceraufnahme in der Skelettszintigrafie**

siehe Quelle (11), CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

A: Traceraufnahme entspricht Perugini Grad 0

B: Traceraufnahme entspricht Perugini Grad 1

C: Traceraufnahme entspricht Perugini Grad 2

D: Traceraufnahme entspricht Perugini Grad 3

Dank verbesserter bildgebender Verfahren (34-36) und nicht-biopsiebasierter diagnostischer Kriterien (15, 30) wird die zu den „orphan diseases“ zählende seltene Erkrankung zwar immer häufiger diagnostiziert (37), die Erstdiagnose kann jedoch Jahre hinter dem Auftreten von ersten Symptomen liegen (38). Es kommt zur Einschränkung der Lebensqualität und einer reduzierten Lebenserwartung von 3 bis 10 Jahren nach Erstdiagnose (37), speziell bei Patienten mit kardialer Beteiligung (15). Zu den häufigsten Todesursachen bei kardialer Amyloidose zählen die (zügig) fortschreitende HI und der plötzliche Herztod (10). Auch die durchschnittliche Lebenserwartung nach Erstdiagnose ohne jegliche Behandlung – je nach ATTR-Typ zwischen 2,5 Jahre und 3,6 Jahre (12) – zeigt die Relevanz des Behandlungsbeginns und vor allem der Diagnose.

### 1.6. NYHA-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation (39) ist ein etabliertes Klassifikationssystem zur Einteilung der HI (40). Die chronische HI wird in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt, die zur Abschätzung der Prognose des Patienten dient und eine an das Stadium angepasste Behandlung ermöglicht (40). Das Kriterium für die Zuordnung in ein NYHA-Stadium ist die Leistungsfähigkeit des Patienten und wird somit vom Empfinden des Patienten beeinflusst (40). Die NYHA-Stadien und jeweiligen Symptome sind in *Tabelle 3* aufgelistet (modifiziert nach (40)).

**Tabelle 3: NYHA-Klassifikation bei Herzinsuffizienz**

NYHA-Stadium	Symptomatik
I	Asymptomatisch; <u>ohne</u> körperliche Einschränkungen, körperliche Alltagsbelastungen verursachen <u>keine</u> Symptome wie Erschöpfung, Luftnot, Angina Pectoris.
II	Leicht; <u>leichte</u> Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, <u>keine</u> Beschwerden in Ruhe oder bei geringer Belastung. Stärkere Belastungen wie Treppensteigen oder Bergaufgehen verursachen oben genannte Symptome.

<b>III</b>	Mittelschwer; <u>höhergradige</u> Limitation der körperlichen Leistungsfähigkeit, <u>keine</u> Beschwerden in Ruhe. Geringe Belastungen wie Gehen in der Ebene führen zu Symptomen.
<b>IV</b>	Schwer; Beschwerden bei jeglichen körperlichen Aktivitäten sowie <u>in Ruhe</u> . <u>Bettlägerigkeit</u> .

### 1.7. Amyloidose-Scores

Es existieren verschiedene Amyloidose-Scores zur Einteilung der Patienten nach Schweregrad der Amyloidose. Allen gemeinsam ist, dass sie NT-proBNP als wichtigen kardialen Parameter einbeziehen. In der Veröffentlichung von Gillmore et al. wird darauf aufmerksam gemacht, wie essenziell die Rolle von NT-proBNP ist, da in der Kohorte die Konzentration bei der Diagnose der wichtigste unabhängige Prädiktor für die Sterblichkeit war (41).

Im Folgenden werden drei Scores vorgestellt.

#### 1.7.1. HeiRisk-Score

HeiRisk steht für „Heidelberg risk stratification model“ und ist ein 2019 veröffentlichter Risikoscore für die kardiale AL- und die ATTR-Amyloidose (42). Es werden zwei Risikogruppen unterschieden (hoch und moderat) und eine Vorhersage über die Sterblichkeit anhand von drei Parametern getroffen: QRS-Dauer, NT-proBNP beziehungsweise hochsensitives Troponin T (hsTnT (42)). Die Entscheidung für lediglich zwei Gruppen wird von den Autoren des Scores damit begründet, dass die kardiale Amyloidose mit einer hohen Mortalität einhergeht und somit kein niedriges Risiko definiert worden ist (42). *Tabelle 4* zeigt die Einteilung und Einteilungskriterien für den HeiRisk-Score (modifiziert nach (42)).

**Tabelle 4: Einteilung des HeiRisk-Scores für TTR-Amyloidose**

		<b>1-Jahr- Überlebensrate, %</b>	<b>5-Jahr- Überlebensrate, %</b>
<b>high risk</b>	mindestens zwei Kriterien*	65	0
<b>moderate risk</b>	alle anderen Patienten	≈90	55
* Kriterien: - QRS >104 ms <u>oder</u>			

- NT-proBNP >6330 ng/l oder
- hsTnT >55 pg/ml

### 1.7.2. Mayo-Score

Der Mayo-Score ist ein Risikoscore nach Grogan et al., welcher 2016 vorgestellt wurde (43). Er dient zur Risikostratifizierung und beurteilt die Lebenserwartung bei wtATTR (43). Troponin T hat sich als unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit bei akuter HI und CM erwiesen (44, 45). Die genaue Aufschlüsselung des Scores zeigt *Tabelle 5* (modifiziert nach (11), CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Tabelle 5: Einteilung des Mayo-Scores**

Marker	Stadium		4-Jahres-Lebenserwartung, %/ mittlere Lebenserwartung, Monate
Troponin T, NT-proBNP	I	kein Marker pathologisch*	57/66
	II	ein Parameter pathologisch	42/40
	III	zwei Parameter pathologisch	18/20
*als pathologisch gilt der jeweilige Marker, wenn - Troponin T >0,05 ng/ml - NT-proBNP >3000 pg/ml bzw. >3000 ng/l			

### 1.7.3. NAC-Score

Der „National Amyloidosis Centre“-Score (kurz NAC) wurde von Gillmore et al. entwickelt, erstmalig 2018 präsentiert und ist auf beide ATTR-Formen anwendbar (46). Es gibt drei Stadien, die anhand der Werte von eGFR und NT-proBNP zugeordnet werden (siehe *Tabelle 6* (47)). Im Folgenden ist eine Übersicht dazu (modifiziert nach (11), CC BY 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Tabelle 6: Einteilung des NAC-Scores**

Marker	Stadium		mittlere Lebenserwartung, Monate
<b>eGFR, NT-proBNP</b>	1	<b>kein</b> Marker pathologisch*	69,2
	2	<b>ein</b> Marker pathologisch	46,7
	3	<b>beide</b> Marker pathologisch	24,1
*als pathologisch gilt der jeweilige Marker, wenn - eGFR <45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> - NT-proBNP >3000 pg/ml bzw. >3000 ng/l			

### **1.8. ATTR-Amyloidose während der COVID-19-Pandemie**

Die weltweite Pandemie der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) hatte nicht nur erhebliche Auswirkungen auf die Diagnostik, sondern auch auf die Behandlung vieler chronischer Krankheiten (48).

Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen und Bluthochdruck haben eine erhöhte Anfälligkeit für eine schwerere Erkrankung, wenn sie COVID-19 entwickeln (49-51). Es wird angenommen, dass Patienten mit ATTR-Amyloidose aufgrund ihres (in vielen Fällen fortgeschrittenen) Alters und der zugrunde liegenden ATTR-bedingten Organdysfunktion ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bezüglich einer Infektion mit dem „Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“ (SARS-CoV-2) haben (17, 52-55). Zusätzlich gehen Brannagan III et al. in ihrer Stellungnahme davon aus, dass an ATTR-Amyloidose Erkrankte vulnerabler für einen schweren COVID-19 Verlauf seien (48). Hierneben gilt es die Vorsensibilisierung des Immunsystems der Amyloidose-Patienten aufgrund der mit den Amyloidablagerungen einhergehende chronische Entzündung zu beachten (56).

Viele der betroffenen Organsysteme (zum Beispiel Herz, Magen-Darm-Trakt, Nieren) bei ATTR-Amyloidose und COVID-19 überschneiden sich (48). Erhöhte Biomarker bei COVID-19-Patienten, wie kardiales Troponin I oder T und BNP oder NT-proBNP (bei ATTR-CM ebenfalls erhöht), werden mit der Aufnahme auf die Intensivstation und der Mortalität in Verbindung gebracht (49, 57).

Der allgemeine Mangel an kardialer Reserve, das heißt die Fähigkeit des Herzens, die Leistung bei körperlicher oder seelischer Belastung zu steigern (58), kann bei einem Patienten mit ATTR-Amyloidose und RCM zu einer raschen klinischen Verschlechterung führen. Die enorme systemische Belastung durch COVID-19 – Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Hypoxämie und Hypotonie – wird von einem amyloidgeschädigten Herz voraussichtlich nur schlecht vertragen (42).

Darüber hinaus sei eine Thromboseprophylaxe bei Patienten mit ATTR-CM und COVID-19 angesichts der Neigung zur intrakardialen Thrombose und des durch die Infektion ausgelösten prothrombotischen Zustands gemäß den damals aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften zu befürworten (59).

### **1.9. Geschlechterspezifische Unterschiede**

wtATTR: In der Publikation von Grogan et al. wird erwähnt, dass die weiblichen Patienten signifikant häufiger *post-mortem* als *intra vitam* diagnostiziert wurden (43). Dies deutet darauf hin, dass wtATTR bei Frauen häufiger vorkommen könnte als bisher angenommen (43).

hATTR: In der Studie von Batra et al. konnte festgestellt werden, dass der Anteil der diagnostizierten Frauen im Verlauf erheblich anstieg ( $p=0,021$ ), von 0 % im ersten Drittel des Studienzeitraums auf 50 % von 2013 bis 2018 (60). Ebenso waren die weiblichen Teilnehmer zum Zeitpunkt der Diagnose deutlich älter als die Männer (76 Jahre im Vergleich zu 69 Jahre,  $p<0,0001$ ) (60).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der extrakardialen Manifestationen: Das weibliche Geschlecht hatte eine signifikant niedrigere Rate an KTS vorzuweisen (48 % gegenüber 63 %,  $p=0,021$ ) (60).

Zu den weiteren Ergebnissen zählt die signifikant höhere LVEF bei den Frauen (49,5 % im vgl. zu 43,2 %,  $p=0,046$ ) (60). Laut der Autoren sei dieser Sachverhalt jedoch eher auf kleinere linksventrikuläre enddiastolische Volumina zurückzuführen (82,9 ml gegenüber 93,8 ml,  $p=0,11$ ) als auf Unterschiede im Schlagvolumen (40,8 ml vs. 38,9 ml,  $p=0,86$ ) (60).

Ansonsten konnte gezeigt werden, dass Frauen (obwohl sie zum Zeitpunkt der Diagnose von der Val122Ile-Mutation deutlich älter sind) im Vergleich zu Männern ein

ähnliches Gesamt-Herzzeitvolumen und eine vergleichbare 3-Jahres-Mortalität aufweisen (60).

Angesichts der Schnelligkeit der fortschreitenden kardialen Dysfunktion deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass das Geschlecht ein wichtiger Einflussfaktor auf den Krankheitsverlauf bei hATTR ist.

### **1.10. Chirurgische Therapie – Transplantation**

Als chirurgische Therapiemöglichkeit steht bei der hATTR-PN eine Lebertransplantation zur Verfügung, um die Synthese der fehlgefalteten Proteine zu unterbinden (24). Bei kardialer Beteiligung (ATTR-CM) kann eine isolierte Herz- oder eine kombinierte Herz-Leber-Transplantation bei jungen Patienten mittelfristig erfolgreich sein (61). Jedoch stellen die heutigen medikamentösen Therapien die weniger invasiven Behandlungsmöglichkeiten und vielversprechenderen Langzeittherapien dar.

### **1.11. Medikamentöse Therapie mit Tafamidis**

Das „first-in-class“ Arzneimittel (62) für h- sowie wtATTR-CM ist Tafamidis (Handelsname *Vyndaqel*®, Hersteller *Pfizer Pharma GmbH*), ein selektiver TTR-Stabilisator, der den Zerfall des Tetramers in seine Bestandteile verhindert (63). Zur Therapie der hATTR-PN im Stadium 1 bei Erwachsenen ist Tafamidis-Meglumin als Weichkapseln in einer Dosierung von 20 mg seit 2011 zugelassen (64). In Deutschland wurde *Vyndaqel*® (Tafamidis in Form von freier Säure) als Weichkapseln in der Dosierung von 61 mg (65) im Jahr 2020 durch die Europäische Kommission zur Behandlung der kardiologischen Manifestationsform der Transthyretin-Amyloidose (ATTR-CM) zugelassen. Als Grundlage dienten die Daten der ATTR-ACT Phase III-Studie (66).

In der ATTR-ACT Interventionsstudie von Damy et al. wurde die Effektivität und Sicherheit von Tafamidis in zwei Dosierungen (20 mg und 80 mg in der Meglumin-Form) gegen Placebo untersucht (67). In der randomisierten Studie konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

- a) Tafamidis reduziert wirksam die Mortalität und kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalte sowie die Abnahme der funktionellen Kapazität und der Lebensqualität bei Patienten mit ATTR-CM (67).

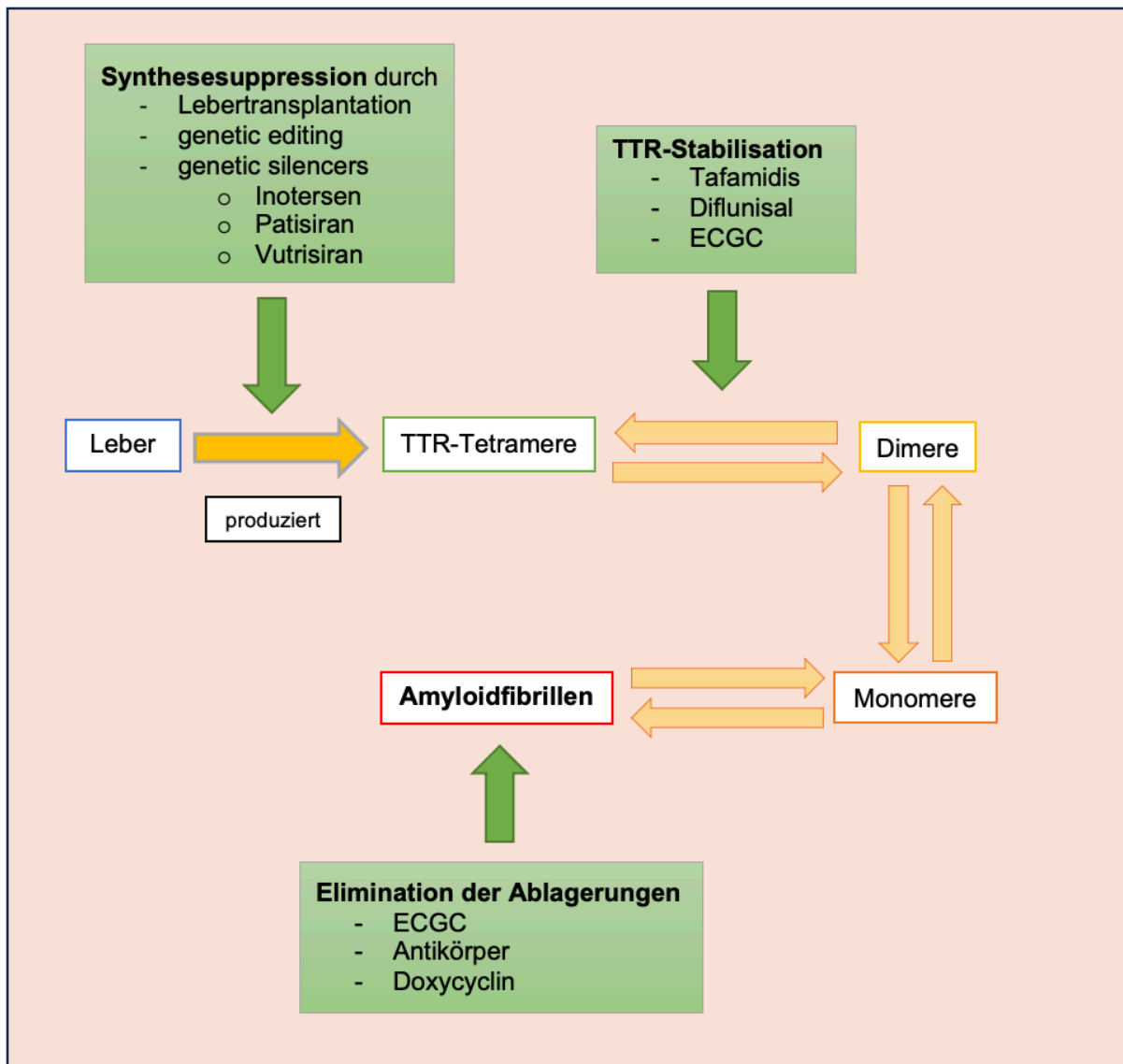
- b) Durch längerfristige Behandlungsdaten (Median 51 Monate) konnte festgestellt werden, dass es zu einer signifikanten, 30%igen relativen Verringerung des Todesrisikos unter Tafamidis 80 mg im Vergleich zu 20 mg kommt (67). Die gemachten Beobachtungen sprechen für die Verwendung von 80 mg Tafamidis (bioäquivalent zu 61 mg Tafamidis als freie Säure) als optimale Dosis bei Patienten mit ATTR-CM (67).

### **1.12. Weitere Therapiemöglichkeiten**

Ein weiterer Tetramer-Stabilisator ist Diflunisal als 250 mg oder 500 mg Tabletten (Handelsname *Dolobid®*, Hersteller *Merck Sharp & Dohme*) (68), ein zu den Salizylaten zählendes Schmerzmedikament, welches in Deutschland jedoch nicht zugelassen ist.

Medikamente, die zur Therapie der hATTR bei Erwachsenen mit Polyneuropathie Stadium 1 oder 2 zugelassen sind, sind die „gene-silencing“ Medikamente Inotersen 284 mg als subkutane Injektionslösung (Handelsname *Tegsedi®*, Hersteller *Akcea Therapeutics Ireland Ltd*) (69), zugelassen seit Juli 2018, Patisiran 2 mg/ml als intravenöse Infusion (Handelsname *Onpattro®*, Hersteller *Amylam Pharmaceuticals*) (70), zugelassen im August 2018 sowie Vutrisiran 25 mg als subkutane Injektionslösung (Handelsname *Amyvuttra®*, Hersteller *Amylam Pharmaceuticals*), zugelassen seit September 2022 (alle Angaben zur Zulassung beziehen sich auf die Zulassung in der EU). Alle drei Medikamente verhindern die Synthese von TTR in der Leber (71-73).

Daneben soll die Einnahme von grünem Tee (auch in Form von Kapseln), genauer das enthaltene Epigallocatechingallat (EGCG), die Formation von Amyloid-Fibrillen verhindern sowie vorhandene Fibrillen eliminieren (74, 75). Eine Übersicht über die verschiedenen Interventionsmöglichkeiten bei Amyloidose zeigt *Abbildung 5* (modifiziert nach (11)).



**Abbildung 5: Angriffspunkte für Medikamente bei ATTR-Amyloidose**

### 1.13. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Mit folgenden Fragestellungen habe ich mich im Rahmen der Arbeit beschäftigt:

1. Welche klinischen und echokardiografischen Charakteristika weisen ATTR-CM-Patienten auf?
2. Gibt es echokardiografische oder Labor-Parameter, welche mit der funktionellen Kapazität korrelieren?
3. Wie häufig werden extrakardiale Manifestationen klinisch apparent, die zu einer frühzeitigen Diagnose beitragen können?

Ziel dieser Arbeit ist es, die klinische Symptomatik bei ATTR-CM mit den physiologischen Parametern zu vergleichen, um dadurch Prädiktoren für die funktionelle Kapazität zu identifizieren, welche zur Steuerung der Therapie hilfreich sein können.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenkollektiv**

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine monozentrische retrospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Eingeschlossen wurden 70 Patienten, die im Zeitraum von März 2020 bis November 2021 in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikum Regensburg untersucht und/oder behandelt wurden. Einschlusskriterium war die diagnostisch gesicherte ATTR-CM. Die Diagnose erfolgte gemäß aktueller Leitlinienempfehlung der ESC zur Herzinsuffizienz (14) durch Biopsie oder eindeutigem Befund in der Bildgebung und unauffällige Hämatologie. Für die Studie wurde ein positives Ethikvotum mit der Nr. 21-2286-104 bei der Ethikkommission der Universität Regensburg eingeholt, die sich nach den Richtlinien der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (2013) richtet.

### **2.2. Datenerhebung**

Die Daten für diese Arbeit wurden mithilfe von Durchsicht digitalisierter Patientenakten gewonnen und die Datenerfassung geschah durch manuelle Eingabe in eine Datenbank von Microsoft® Access 2016 Version 16.0. Es wurde mit der Software von SAP® auf die digitalen Unterlagen beziehungsweise Patientenakten zugegriffen sowie die Laborbefunde mit LAURIS® Order Communication System abgerufen. Folgende interne und externe Datenquellen wurden herangezogen: Arztbriefe, EKGs, TTE, Laboruntersuchungen, Herzkatheteruntersuchungen und pathohistologische Gutachten. Lagen Informationen nicht vor, zum Beispiel, weil eine Untersuchung nicht durchgeführt oder ein Parameter nicht erhoben wurde, wurde das betroffene Feld leer gelassen oder mit N/A vermerkt. Für die systematische Erfassung der gewonnenen Informationen wurden diese thematisch in folgende Kategorien eingeteilt: Basisdaten, Untersuchung, EKG, TTE, Labor, Herzkatheter und Pathologie.

### **2.3. Untersuchungsmethoden**

Neben der bildgebenden Untersuchung (TTE) wurde bei den Patienten eine Herzkatheteruntersuchung mit Entnahme mehrerer Herzmuskelbiopsien durchgeführt. Die entnommenen Proben wurden einer pathohistologischen Begutachtung unterzogen und dafür ans Institut für Pathologie Campus Kiel (Leiter Prof. Röcken) geschickt, um in der Kongorotfärbung und mithilfe polarisationsoptischen Lichts untersucht zu werden.

Die in dieser Arbeit herangezogenen weiteren diagnostischen Verfahren sind, neben der erhobenen Anamnese, die körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen von Blutproben, das EKG, die TTE, eine Links- und/oder Rechtsherzkatheteruntersuchung. Zur Feststellung des ATTR-Typs wurde auf die TTR-Genotypisierung zurückgegriffen.

#### **2.4. Statistische Datenauswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 28. Für die deskriptive Statistik wurden bei den kategorialen Variablen absolute und relative Häufigkeiten bestimmt, bei den kontinuierlichen Variablen der Mittelwert und Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Letztere wurden mittels t-Test oder ANOVA und Tukey-post-hoc-Test analysiert, kategoriale Variablen wurden per Chi-Quadrat-Test oder Fisher-exact-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Der Chi-Quadrat-Test wurde verwendet, wenn jede Zelle eine erwartete Häufigkeit von  $> 5$  aufwies. Wenn dieses Kriterium nicht erfüllt wurde, wurde der Fisher-exact-Test durchgeführt.

Die statistische Signifikanz wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

Ausreißer wurden in der Analyse berücksichtigt und folgendermaßen definiert:

1. Quartil  $\pm 1,5$  \* Interquartilsabstand

Zur Identifikation von Prädiktoren der funktionellen Kapazität wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse mit NYHA-Stadium als abhängige Variable durchgeführt. Variablen mit  $p < 0,001$  in der univariaten Analyse wurden in die multivariable Analyse einbezogen.

Zum besseren Verständnis der Ergebnisse gibt es ein paar allgemeine Anmerkungen zu den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen:

- Die Anzahl  $n$  ist wie in der ersten Zeile angegeben (bei Abweichung ist  $n$  gesondert angegeben).
- Bei kontinuierlichen Variablen ist der Mittelwert $\pm$ SEM angegeben.
- Kategoriale Variablen sind in absoluten Häufigkeiten (relativen Häufigkeiten) angegeben.
- Der  $p$ -Wert *gruppiert* gibt den Unterschied zwischen den beiden NYHA-Gruppen an (Gruppe I-II und Gruppe III-IV).

- $p$ -Wert Angaben in Abbildungen sind folgendermaßen zu verstehen (wenn nicht gesondert angegeben): \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .
- Die  $p$ -Werte beziehen sich auf verschiedene durchgeführte Tests: t-Test (t), Fisher-exact (Fe), Varianzanalyse ANOVA (F), Pearson-Chi-Quadrat zweiseitig ( $\chi^2$ ).
- Ausreißer werden in Abbildungen als Kreise dargestellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Basisdaten

Die Kohorte bestand aus 70 Patienten, davon waren 88,6 % Männer (insgesamt 62 Personen), wobei der Anteil an Männern in Gruppe III-IV (77,8 %) signifikant geringer ( $p=0,048$ ) als in Gruppe I-II war. Das Durchschnittsalter lag bei 76,5 Jahren ( $SE=0,9$ ). Hierbei zeigte sich, dass die Patienten in der Gruppe III-IV älter waren (78,8 Jahre,  $SE=1,1$ ) als in der Vergleichsgruppe ( $p=0,048$ ). Vergleicht man alle NYHA-Klassen untereinander, ist der Altersunterschied hochsignifikant mit einem  $p$ -Wert von  $<0,001$ . Die Patienten litten häufiger am ATTR-Wildtyp (71,4 %) als an der hereditären Form (7,1 %) (unbestimmt: 21,4 %). Die Dauer zwischen der ATTR-CM Diagnose und dem Beginn der Tafamidis-Therapie lag bei durchschnittlich 9,5 Monaten ( $SE=2,4$ ).

Weitere erhobene Werte sind *Tabelle 7* zu entnehmen.

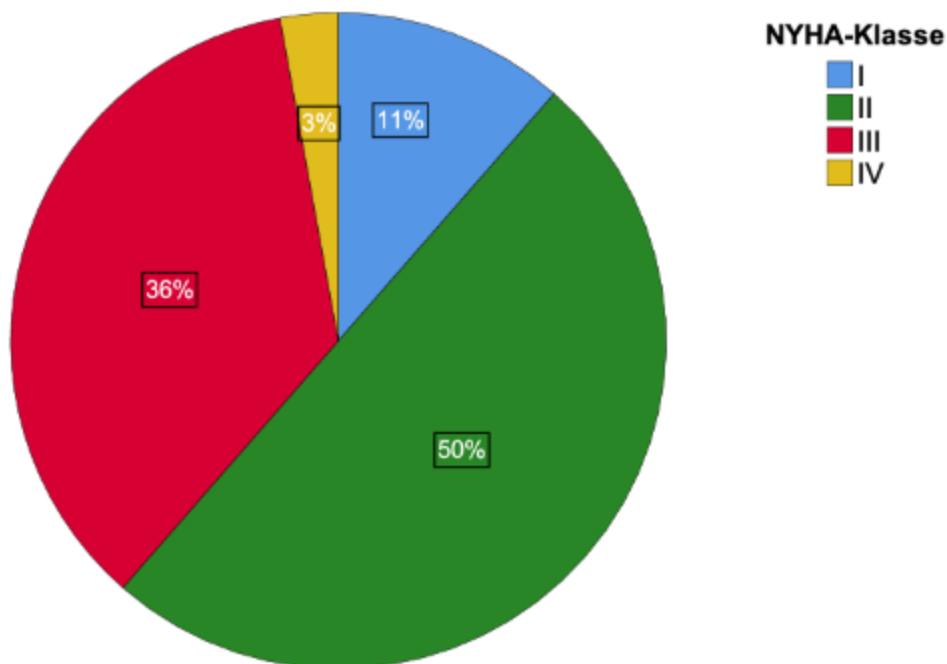
**Tabelle 7: Basisdaten**

	<b>gesamt</b> (n=70)	<b>NYHA I-II</b> (n=43)	<b>NYHA III-IV</b> (n=27)	<b>p-Wert</b> <b>gesamt</b>	<b>p-Wert</b> <b>gruppiert</b>
<b>Alter, Jahre</b>	76,5±0,9	75,1±1,3	78,8±1,1	<b>&lt;0,001(F)</b>	<b>0,048(t)</b>
<b>männliches Geschlecht</b>	62 (88,6)	41 (95,3)	21 (77,8)	0,125(Fe)	<b>0,048(Fe)</b>
<b>Gewicht, kg</b>	79,3±1,4 (n=68)	79,7±1,4 (n=41)	78,7±2,7	0,524(F)	0,721(t)
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	26,2±0,4	25,9±0,4	26,7±0,8	0,121(F)	0,342(t)
<b>Puls, min<sup>-1</sup></b>	72,9±1,6 (n=60)	70,8±1,8 (n=36)	76±3,1 (n=24)	0,482(F)	0,144(t)
<b>RR, mmHg</b>					
<i>systolisch</i>	126,1±2, 2 (n=58)	127,1±2,8 (n=35)	124,6±3,4 (n=23)	0,576(F)	0,574(t)
<i>diastolisch</i>	72,8±1,5 (n=58)	72,4±2,1 (n=35)	73,4±1,8 (n=23)	0,175(F)	0,738(t)
<b>ATTR-Typ</b>				0,075(Fe)	<b>0,038(Fe)</b>
<i>Wildtyp</i>	50 (71,4)	34 (79,1)	16 (59,3)		

<i>hereditär</i>	5 (7,1)	4 (9,3)	1 (3,7)		
<i>unbestimmt</i>	15 (21,4)	5 (11,6)	10 (37)		
<b>DD ATTR-CM – Tafamidis- Therapie, Monate</b>	9,5±2,4 (n=53)	6,1±1,8 (n=31)	14,3±5 (n=22)	0,397(F)	0,134(t)
<i>BMI: Body-Mass-Index, DD: Dauer Diagnose, RR: Blutdruck nach Riva-Rocci.</i>					

### 3.2. Funktioneller Status

Die NYHA-Klassifizierung ist ein Maß für den Schweregrad der Herzinsuffizienz und damit die Leistungsfähigkeit des Patienten. Zur NYHA-Klasse I wurden 11,4 % zugeordnet, Symptome entsprechend Klasse IV zeigten 2,9 % der Patientenkohorte (siehe *Abbildung 6*). Die restlichen Studienteilnehmer hatten eine der Klasse II (50 %) oder III (35,7 %) entsprechende klinische Erscheinung.



**Abbildung 6: Verteilung der Patienten**

### 3.3. Risikoscores

Daneben erfolgte eine Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit mit Amyloidose durch verschiedene etablierte Risikoscores. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer höheren NYHA-Klasse einen höheren NAC-Score aufwiesen ( $p=0,002$ ). Dieselbe Tendenz ist beim Mayo-Score ( $p=0,019$ ) sowie beim HeiRisk-Score ( $p=0,025$ ) festzustellen.

In *Tabelle 8* ist die Verteilung der Patienten im jeweiligen Score aufgeführt.

**Tabelle 8: Risikoscores bei (kardialer) Amyloidose**

	gesamt (n=70)	NYHA I-II (n=43)	NYHA III-IV (n=27)	p-Wert gesamt	p-Wert gruppiert
<b>NAC-Score</b>				<b>0,017(Fe)</b>	<b>0,002(Fe)</b>
I	36 (51,4)	29 (67,4)	7 (25,9)		
II	24 (34,3)	9 (20,9)	15 (55,6)		
III	10 (14,3)	5 (11,6)	5 (18,5)		
<b>Mayo-Score n=61</b>				0,106(Fe)	<b>0,019(<math>\chi^2</math>)</b>
I	26 (42,6)	20 (52,6)	6 (26,1)		
II	16 (26,2)	11 (28,9)	5 (21,7)		
III	19 (31,1)	7 (18,4)	12 (52,2)		
<b>HeiRisk-Score n=61</b>				0,095(Fe)	<b>0,025(Fe)</b>
<i>moderate</i>	36 (59)	26 (70,3)	10 (41,7)		
<i>high</i>	25 (41)	11 (29,7)	14 (58,3)		

### 3.4. Vorerkrankungen

Die Patienten litten an verschiedenen Vorerkrankungen wie Linksventrikelhypertrophie (LVH) oder AF. Hierbei erwähnenswert sind LVH (n=64), AF (57,1 %, n=40), KTS (54,3 %, n=32), Spinalkanalstenose (SKS; 15,7 %, n=11) und chronische Nierenerkrankung (CKD; 91,4 % n=64).

Daneben wiesen ein Viertel (n=18) der an Amyloidose erkrankten Patienten einen Diabetes mellitus auf. In der Gruppe III-IV waren mehr Personen ( $p=0,011$ ) an einem Diabetes erkrankt (40,7 %, vgl. Gruppe I-II 16,3 %).

Alle erhobenen Parameter zu relevanten Vorerkrankungen sind in *Tabelle 9* aufgelistet.

**Tabelle 9: Vorerkrankungen**

	<b>gesamt</b> (n=70)	<b>NYHA I-II</b> (n=43)	<b>NYHA III-IV</b> (n=27)	<b>p-Wert</b> <b>gesamt</b>	<b>p-Wert</b> <b>grup-</b> <b>piert</b>
<b>AF</b>	40 (57,1)	21 (48,8)	19 (70,3)	0,388(Fe)	0,315(Fe)
<i>paroxysmal</i>	9 (12,9)	5 (11,6)	4 (14,8)		
<i>persistierend</i>	16 (22,9)	9 (20,9)	7 (25,9)		
<i>permanent</i>	15 (21,4)	7 (16,3)	8 (29,6)		
<b>Z. n. EKV</b>	14 (20)	6 (14)	8 (29,6)	0,22(Fe)	0,11( $\chi^2$ )
<b>Z. n. PVI</b>	2 (2,9)	2 (4,7)	-	0,638(Fe)	0,519(Fe)
<b>Arterielle Hypertonie</b>	43 (61,4)	24 (55,8)	19 (70,4)	0,094(Fe)	0,223( $\chi^2$ )
<b>DD ATTR-CM – D LVH, Monate</b>	-4,7±3,5 (n=64)	-7,7±5,2 (n=38)	-0,3±4 (n=26)	0,33(F)	0,301(t)
<b>DD ATTR-CM – D HI, Monate</b>	0,4±1,8 (n=57)	0,9±2,1 (n=33)	-0,3±3,2 (n=24)	0,773(F)	0,756(t)
<b>Diabetes Mellitus</b>	18 (25,7)	7 (16,3)	11 (40,7)	<b>0,04(Fe)</b>	<b>0,011(Fe)</b>
<i>Diätetische Therapie</i>	7 (10)	1 (2,3)	6 (22,2)		
<i>Orale Therapie</i>	9 (12,9)	4 (9,3)	5 (18,5)		
<i>Insulinpflichtig</i>	2 (2,9)	2 (4,7)	-		
<b>CKD-Stadium</b>	64 (91,4)	39 (90,6)	25 (92,6)	0,183(Fe)	0,864(Fe)
<i>G1</i>	1 (1,4)	1 (2,3)	-		
<i>G2</i>	25 (35,7)	17 (39,5)	8 (29,6)		
<i>G3</i>	35 (50)	19 (44,2)	16 (59,3)		
<i>G4</i>	2 (2,9)	1 (2,3)	1 (3,7)		
<i>G5</i>	1 (1,4)	1 (2,3)	-		
<b>Gicht</b>	5 (7,1)	3 (7)	2 (7,4)	1(Fe)	1(Fe)
<b>PN</b>	18 (25,7)	13 (30,2)	5 (18,5)	0,665(Fe)	0,275( $\chi^2$ )

<b>DD ATTR-CM – D PN, Monate</b>	7,9±6,2 (n=17)	7,9±8,7 (n=12)	8±4,2 (n=5)	0,89(F)	0,995(t)
<b>KTS</b>	32 (54,3)	21 (58,3)	11 (47,8)	0,704(Fe)	0,752(Fe)
<i>einseitig</i>	7 (11,9)	5 (13,9)	2 (8,7)		
<i>beidseitig</i>	25 (42,4)	16 (44,4)	9 (39,1)		
<b>DD ATTR-CM – D KTS, Monate</b>	-110,3±21,3 (n=28)	-98,5±26 (n=18)	-131,4±39,2 (n=10)	0,772(F)	0,475(t)
<b>SKS</b>	11 (15,7)	8 (18,6)	3 (11,1)	0,37(Fe)	0,511(Fe)
<b>DD ATTR-CM – D SKS, Monate</b>	-35,2±16,9 (n=10)	-23,6±11,4 (n=8)	-81,5±80,5 (n=2)	0,434(F)	0,602(t)
<i>D: Diagnose, DD: Dauer Diagnose, EKV: elektrische Kardioversion, PVI: Pulmonalvenenisolation.</i>					

### 3.5. Medikamentenanamnese

An die Vorerkrankungen ist eine Einnahme verschiedener Medikamente geknüpft. Einbezogen wurden relevante Arzneimittel bei Erkrankungen des Herzens (ACE-Hemmer/Sartane bei Bluthochdruck beziehungsweise chronischer HI; Aldosteronantagonisten bei HI; ARNI bei HFrEF; Betablocker bei chronischer HI, KHK und Bluthochdruck; Digitalisglykoside bei chronischer HI und supraventrikulärer Tachykardie) und bei Diabetes mellitus (SGLT2-Inhibitoren und Insulin).

Anknüpfend hieran sind in *Tabelle 10* die eben erwähnten Arzneimittel aufgeführt.

**Tabelle 10: Medikamentenanamnese**

	<b>gesamt</b> (n=70)	<b>NYHA I- II</b> (n=43)	<b>NYHA III- IV</b> (n=27)	<b>p-Wert gesamt</b>	<b>p-Wert gruppiert</b>
<b>ACE-Hemmer/ Sartane</b>	37 (54,4) (n=68)	21 (51,2)	16 (59,3)	0,256(Fe)	0,515( $\chi^2$ )
<b>Aldosteron- antagonisten</b>	14 (20,6) (n=68)	6 (14,6)	8 (29,6)	0,193(Fe)	0,135( $\chi^2$ )

<b>ARNI</b>	4 (5,9) (n=68)	1 (2,4)	3 (11,1)	0,411(Fe)	0,293(Fe)
<b>Betablocker</b>	31 (45,6) (n=68)	15 (36,6)	16 (59,3)	0,093(Fe)	0,066( $\chi^2$ )
<b>Digitalisglykoside</b>	3 (4,4) (n=68)	1 (2,4)	2 (7,4)	0,737(Fe)	0,558(Fe)
<b>SGLT-2-Inhibitoren</b>	3 (4,4) (n=68)	1 (2,4)	2 (7,4)	0,737(Fe)	0,558(Fe)
<b>Insulin</b>	2 (2,9) (n=68)	1 (2,4)	1 (3,7)	1(Fe)	1(Fe)

### 3.6. Befunde der Elektrokardiografie

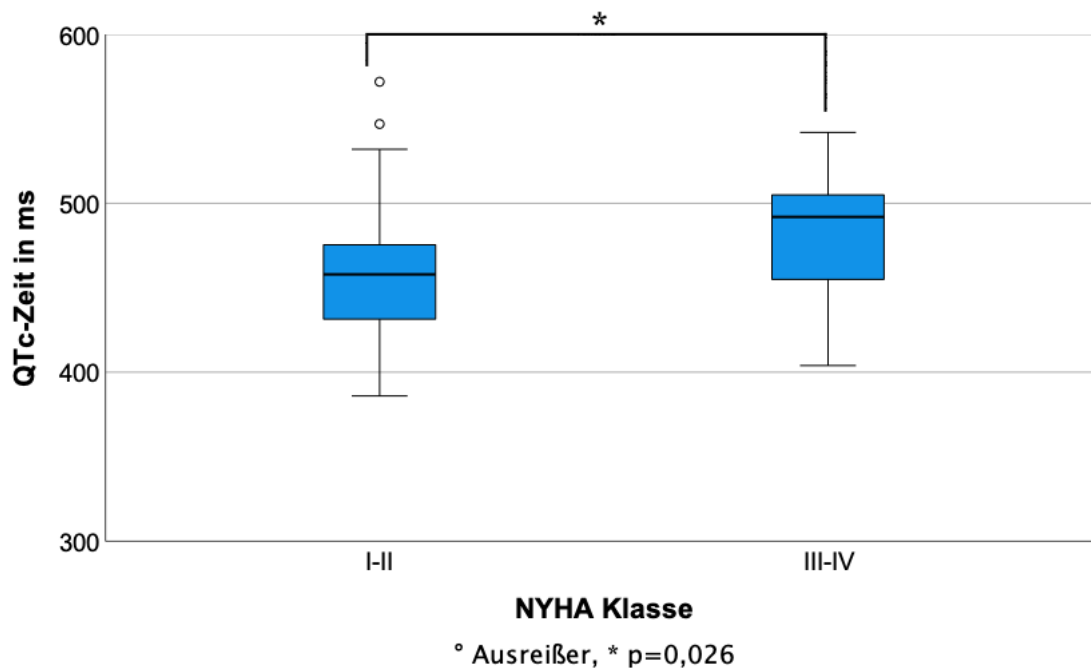
Es konnte ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz zwischen den NYHA-Klassen ( $p=0,048$ ) als auch zwischen den NYHA-Gruppen ( $p=0,011$ ) festgestellt werden, wobei Patienten der höheren NYHA-Klassen eine höhere Herzfrequenz aufwiesen. Für die QRS-Dauer sowie die PQ-Zeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Weitere Ergebnisse sind *Tabelle 11* zu entnehmen.

**Tabelle 11: EKG-Parameter**

	<b>gesamt</b> (n=70)	<b>NYHA I-II</b> (n=43)	<b>NYHA III-IV</b> (n=27)	<b>p-Wert gesamt</b>	<b>p-Wert gruppiert</b>
<b>Herzfrequenz,</b> min <sup>-1</sup>	73,7±1,7 (n=68)	69,9±1,7 (n=41)	79,4±3,1	<b>0,048(F)</b>	<b>0,011(t)</b>
<b>PQ-Zeit, ms</b>	207,4±6,4 (n=37)	208,3±8,2 (n=25)	205,3±10,2 (n=12)	0,14(F)	0,822(t)
<b>QRS-Zeit, ms</b>	117,9±3,5 (n=67)	113,3±4,6 (n=40)	124,6±5,3	0,48(F)	0,114(t)
<b>QTc-Zeit, ms</b>	470,2±4,8 (n=67)	461,7±6,5 (n=40)	482,8±6,6	0,087(F)	<b>0,026(t)</b>
<b>Ventrikuläre Stimulation</b>	5 (7,4) (n=68)	3 (7,3)	2 (7,4)	0,704(Fe)	1(Fe)
<b>Lagetyp</b> n=63				0,818(Fe)	0,577(Fe)

<i>ÜLT</i>	35 (55,6)	18 (47,4)	17 (68)		
<i>LT</i>	14 (22,2)	9 (23,7)	5 (20)		
<i>IT</i>	8 (12,7)	6 (15,8)	2 (8)		
<i>ST</i>	2 (3,2)	2 (5,3)	-		
<i>RT</i>	2 (3,2)	1 (2,6)	1 (4)		
<i>ÜRT</i>	2 (3,2)	2 (5,3)	-		
<b>Schenkelblock, n=61</b>					
<i>Nein</i>	24 (39,3)	16 (44,4)	8 (32)	0,618(Fe)	0,522(Fe)
<i>RSB</i>	10 (16,4)	4 (11,1)	6 (24)		
<i>LAHB</i>	17 (27,9)	10 (27,8)	7 (28)		
<i>LSB</i>	8 (13,1)	4 (11,1)	4 (16)		
<i>unspezifisch</i>	2 (3,3)	2 (5,6)	-		
<i>IT: Indifferenztyp, LAHB: linksanteriorer Hemiblock, LSB: Linksschenkelblock, LT: Linkstyp, QRS-Zeit: Zeitintervall vom Anfang der Q-Zacke bis zum Ende der S-Zacke, QTc: frequenzkorrigiertes Zeitintervall vom Anfang des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle, RSB: Rechtsschenkelblock, RT: Rechtstyp, ST: Steiltyp, ÜLT: überdrehter Linkstyp, ÜRT: überdrehter Rechtstyp.</i>					

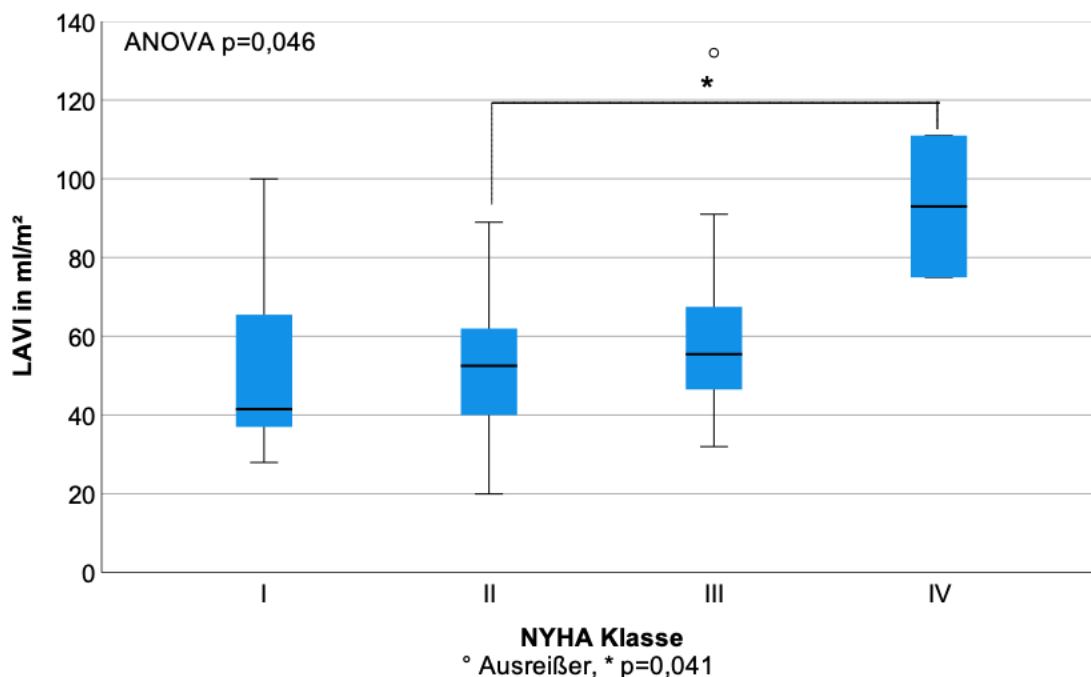
Bei den Patienten der Gruppe III-IV war eine Verlängerung der QTc-Zeit signifikant stärker ausgeprägt als bei der Gruppe NYHA I-II: Die QTc-Zeit war bei der Gruppe III-IV mit durchschnittlich 482,8 ms (SE=6,6) signifikant länger ( $p=0,026$ ) als bei der Vergleichsgruppe (NYHA I-II) mit 461,7 ms (SE=6,5). *Abbildung 7* stellt diesen Sachverhalt dar.



**Abbildung 7: QTc-Zeit und NYHA-Stadium**

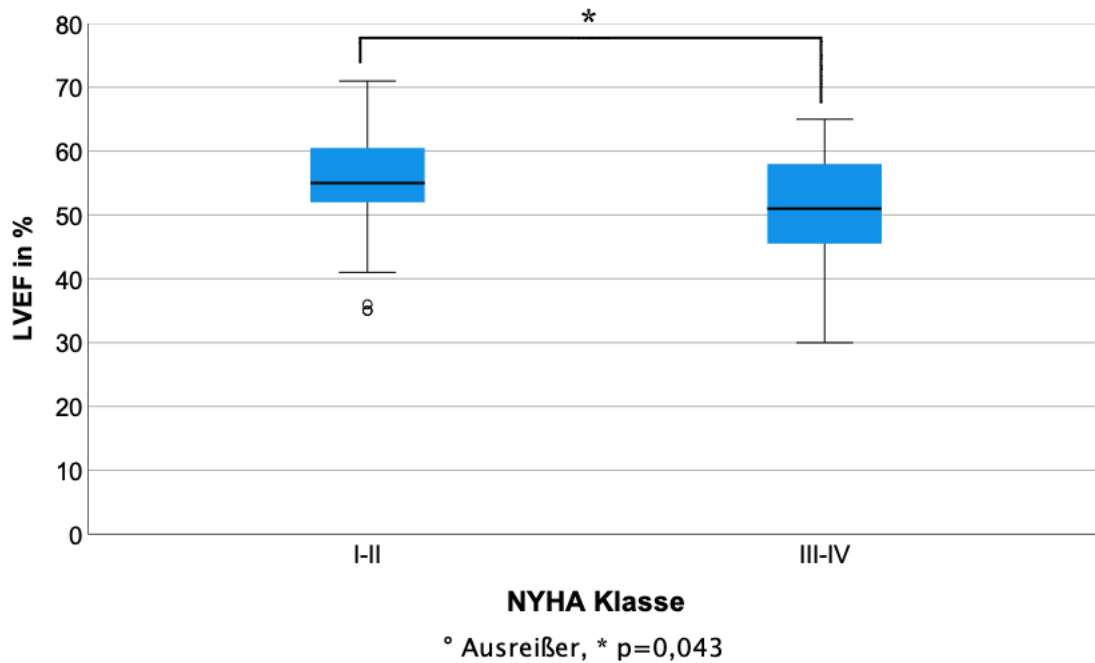
### 3.7. Echokardiografische Befunde

Unsere Patienten zeigten das typische Bild der ATTR-CM mit schwerer konzentrischer Hypertrophie bei erhaltener LVEF. Es konnte bei höheren NYHA-Klassen ein signifikant höheres linksatriales Volumen (linksatrialer Volumenindex: LAVI;  $p=0,046$ ) festgestellt werden. *Abbildung 8* zeigt den Zusammenhang zwischen LAVI und NYHA-Klasse.



**Abbildung 8: Zusammenhang zwischen LAVI und NYHA**

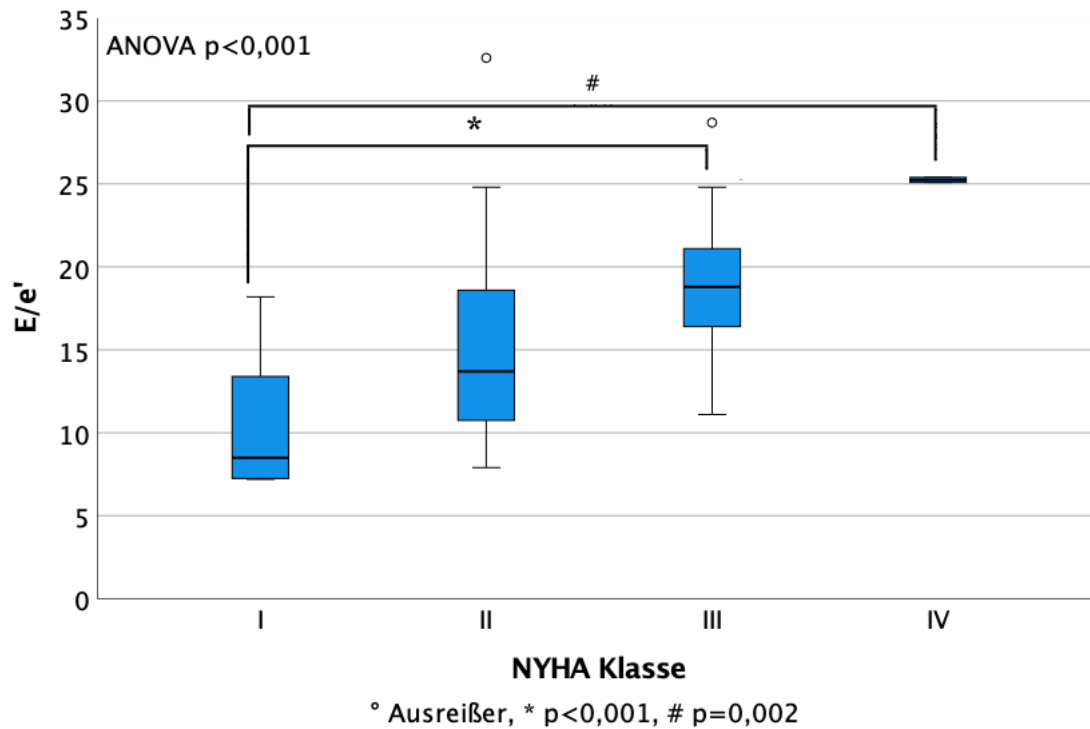
Patienten mit höherer NYHA-Klasse wiesen eine ausgeprägtere Hypertrophie in Form einer höheren enddiastolischen Hinterwanddicke (PWTD) auf ( $p=0,045$ ). Im Gegensatz dazu war die LVEF in der Gruppe III-IV mit 50,1 % (SE=1,7) geringer ( $p=0,043$ ) als bei der Vergleichsgruppe mit 54,4 % (NYHA I-II: SE=1,2, siehe *Abbildung 9*).



**Abbildung 9: Zusammenhang von LVEF und NYHA**

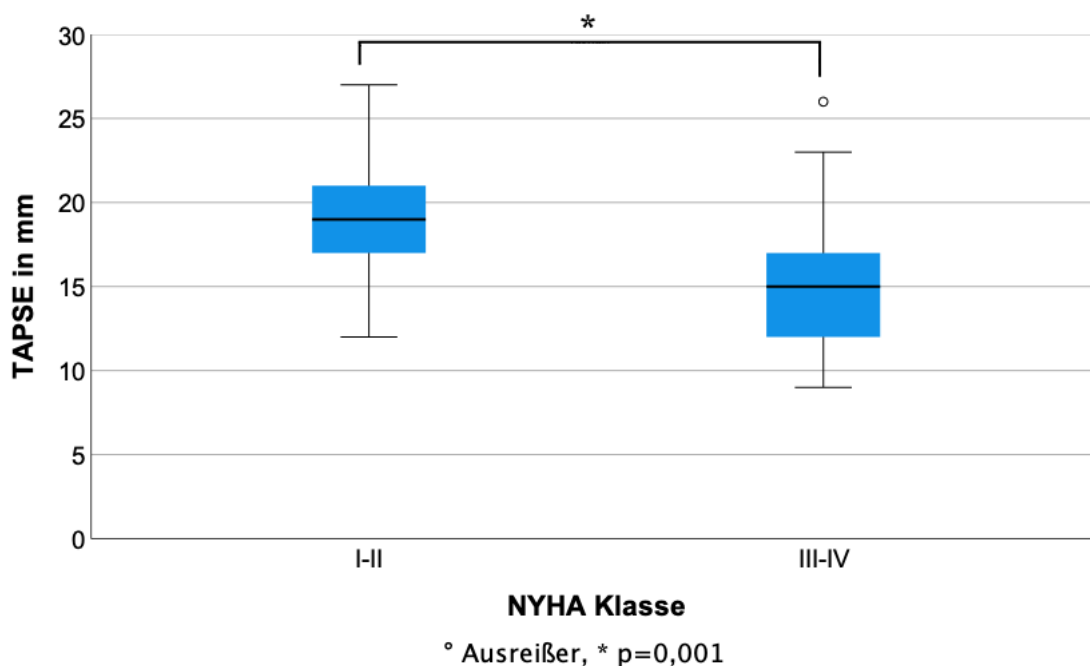
Die E-Welle zeigte sich in Gruppe III-IV mit 92,3 cm/s (SE=3,8) schneller als in Gruppe I-II mit 81,4 cm/s (SE=3,3;  $p=0,035$ ).

Die Werte  $e'$  und  $E/e'$  – Surrogatparameter für den linksventrikulären Füllungsdruck und die diastolische Funktion – stellten sich sowohl zwischen den Klassen als auch zwischen den Gruppen als höchstsignifikant heraus (jeweils  $p<0,001$ ): Für die Mitralanulusgeschwindigkeit  $e'$  gilt, dass bei einer niedrigeren NYHA-Klasse die Geschwindigkeit höher ist als bei einer höheren NYHA-Klasse (Gruppe: I-II 6,2 cm/s, Gruppe III-IV: 4,9 cm/s) und für  $E/e'$  gilt, dass mit steigender NYHA-Klasse das Verhältnis von  $E/e'$  zunimmt. (Gruppe I-II: 14,1, Gruppe III-IV: 19,5). In *Abbildung 10* ist der Zusammenhang zwischen  $E/e'$  und den NYHA-Klassen dargestellt.



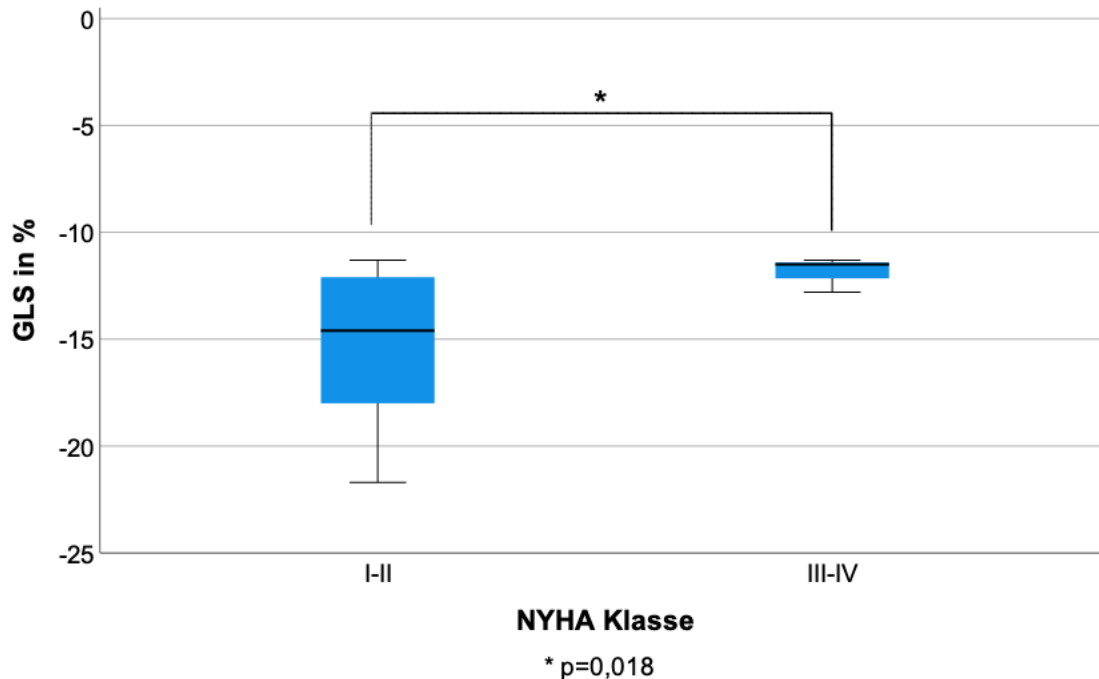
**Abbildung 10: Zusammenhang von NYHA-Klasse und E/e'**

Hochsignifikante Unterschiede gab es bei der systolischen rechtsventrikulären Funktion (TAPSE; zwischen den Klassen und Gruppen jeweils  $p = 0,001$ ), die sich umgekehrt proportional zur NYHA-Klasse verhält (siehe *Abbildung 11*). In der NYHA-Gruppe I-II lag sie bei 19 mm (SE=0,5) bei der Gruppe III-IV lag sie bei 15,5 mm (SE=0,9).



**Abbildung 11: Korrelation zwischen TAPSE und NYHA**

Der GLS war sowohl zwischen den NYHA-Klassen als auch zwischen den Gruppen (hoch)signifikant mit  $p < 0,001$  beziehungsweise  $p = 0,018$ : Mit der Zunahme der NYHA-Klasse nimmt der GLS ebenso zu (beziehungsweise wird weniger negativ). *Abbildung 12* zeigt die Wechselbeziehung zwischen den NYHA-Gruppen und dem GLS.



**Abbildung 12: Wechselbeziehung zwischen GLS und NYHA**

In *Tabelle 12* sind weitere Echokardiografie-Ergebnisse aufgeführt.

**Tabelle 12: TTE-Parameter**

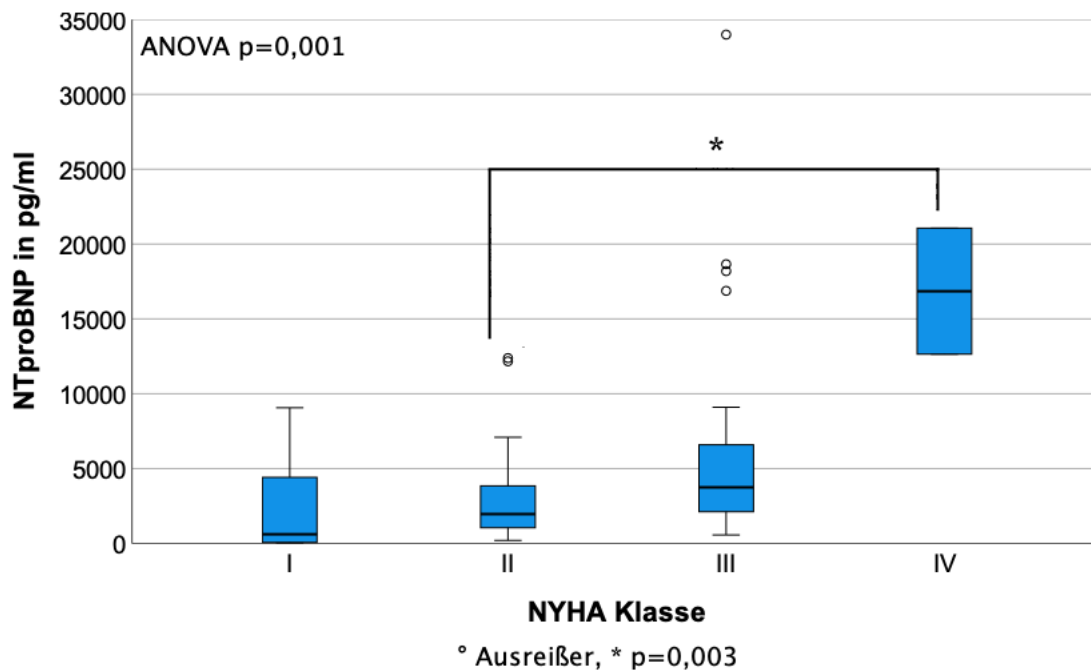
	gesamt (n=70)	NYHA I-II (n=43)	NYHA III- IV (n=27)	p-Wert gesamt	p-Wert gruppiert
<b>LA-Fläche,</b> cm <sup>2</sup>	29±0,8	27,9±1	30,4±1,4	0,153(F)	0,143(t)
<b>LAVI, ml/m<sup>2</sup></b>	57±2,5 (n=68)	53,5±2,9 (n=42)	62,2±4,4 (n=26)	<b>0,046(F)</b>	0,105(t)
<b>LVEDD, mm</b>	44±0,7 (n=68)	44,4±0,8 (n=41)	44,1±1,2	0,757(F)	0,837(t)
<b>LVEDV, ml</b>	104±4,1 (n=69)	104,6±5,1	103,4±7	0,898(F)	0,889(t)

		(n=42)			
<b>LVESD</b> , mm	32±0,8 (n=64)	32,5±0,9 (n=38)	31,6±1,4 (n=26)	0,812(F)	0,596(t)
<b>LVESV</b> , ml	50±2,4 (n=69)	49±2,9 (n=42)	51,8±4	0,848(F)	0,575(t)
<b>IVSD</b> , mm	18±0,4 (n=68)	17,7±0,5 (n=41)	18,8±0,5	0,121(F)	0,115(t)
<b>PWTD</b> , mm	16±0,4 (n=68)	15,3±0,5 (n=41)	16,3±0,5	<b>0,045(F)</b>	0,179(t)
<b>LVMI</b> , g/m <sup>2</sup>	171±5,4 (n=68)	164,5±7,4 (n=41)	181,2±7,4	0,074(F)	0,116(t)
<b>RA-Fläche</b> , cm <sup>2</sup>	24±0,8 (n=69)	23,4±1,2	25,4±1,1 (n=26)	0,187(F)	0,232(t)
<b>RVD1</b> , mm	36±0,6	35,7±0,6	37±1,3	0,572(F)	0,319(t)
<b>VCI Diameter</b> , mm	17±0,6 (n=62)	17,1±0,7 (n=39)	18,7±1 (n=23)	0,294(F)	0,185(t)
<b>VCI Atemvariabilität, n=58</b>					
<i>gut</i>	33 (56,9)	20 (57,1)	13 (56,5)	0,327(Fe)	0,735(Fe)
<i>gering</i>	22 (37,9)	14 (40)	8 (34,8)		
<i>keine</i>	3 (5,2)	1 (2,9)	2 (8,7)		
<b>LVEF</b> , %	53±1	54,4±1,2	50,1±1,7	0,225(F)	<b>0,043(t)</b>
<b>E-Welle</b> , cm/s	86±2,6	81,4±3,3	92,3±3,8	0,11(F)	<b>0,035(t)</b>
<b>A-Welle</b> , cm/s	55±3,4 (n=40)	52,3±3,3 (n=29)	61,9±8,6 (n=11)	0,452(F)	0,204(t)
<b>E/A Verhältnis</b>	1,7±0,1 (n=40)	1,7±0,2 (n=29)	1,7±0,2 (n=11)	0,786(F)	0,915(t)
<b>e'</b> , cm/s	5,7±0,2	6,2±0,3	4,9±0,3	<b>&lt;0,001(F)</b>	<b>&lt;0,001(t)</b>
<b>E/e'</b>	16,2±0,7	14,1±0,8	19,5±0,9	<b>&lt;0,001(F)</b>	<b>&lt;0,001(t)</b>
<b>TAPSE</b> , mm	17±0,5 (n=66)	19±0,5 (n=42)	15,5±0,9 (n=24)	<b>0,001(F)</b>	<b>0,001(t)</b>

<b>sPAP über ZVD, mmHg</b>	33±1,5 (n=53)	31,4±1,5 (n=32)	34,6±2,8 (n=21)	0,168(F)	0,287(t)
<b>GLS, %</b>	-14,6±1 (n=13)	-15,4±1,2 (n=10)	-11,9±0,5 (n=3)	<b>&lt;0,001(F)</b>	<b>0,018(t)</b>
<b>Apical sparing</b>	11 (91,7) (n=12)	7 (16,3)	4 (80)	0,5(Fe)	0,417(Fe)
<b>Grad MR</b>				0,114(Fe)	0,926(Fe)
I	41 (58,6)	26 (60,5)	15 (55,6)		
II	24 (34,3)	14 (32,6)	10 (37)		
III	5 (7,1)	3 (7)	2 (7,4)		
IV	-				
<b>Grad TR</b>				0,327(Fe)	0,448(Fe)
<i>leicht</i>	42 (60)	27 (62,8)	15 (55,6)		
<i>mittel</i>	20 (28,6)	10 (23,3)	10 (37)		
<i>hoch</i>	8 (11,4)	6 (14)	2 (7,4)		
<p><i>A-Welle: maximale spätdiastolische Blutflussgeschwindigkeit des aktiven Mitraleinstromprofils in den linken Ventrikel (Vorhofkontraktion), IVSD: Durchmesser des interventrikulären Septums in der Diastole, LA: linkes Atrium; linksatrial, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDS: linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LVEDSV: linksventrikuläres endsystolisches Volumen, LVMI: linksventrikulärer Massenindex, MR: Mitralklappenregurgitation bzw. -insuffizienz, RA: rechtes Atrium; rechtsatrial, RVD1: Right ventricular basal diameter at end-diastole; Rechtsventrikulärer enddiastolischer Basaldurchmesser, sPAP: systolic pulmonary arterial pressure; systolischer Pulmonalarteriendruck, TR: Trikuspidalklappenregurgitation bzw. -insuffizienz, VCI: Vena cava inferior, ZVD: zentraler Venendruck bzw. zentralvenöser Druck.</i></p>					

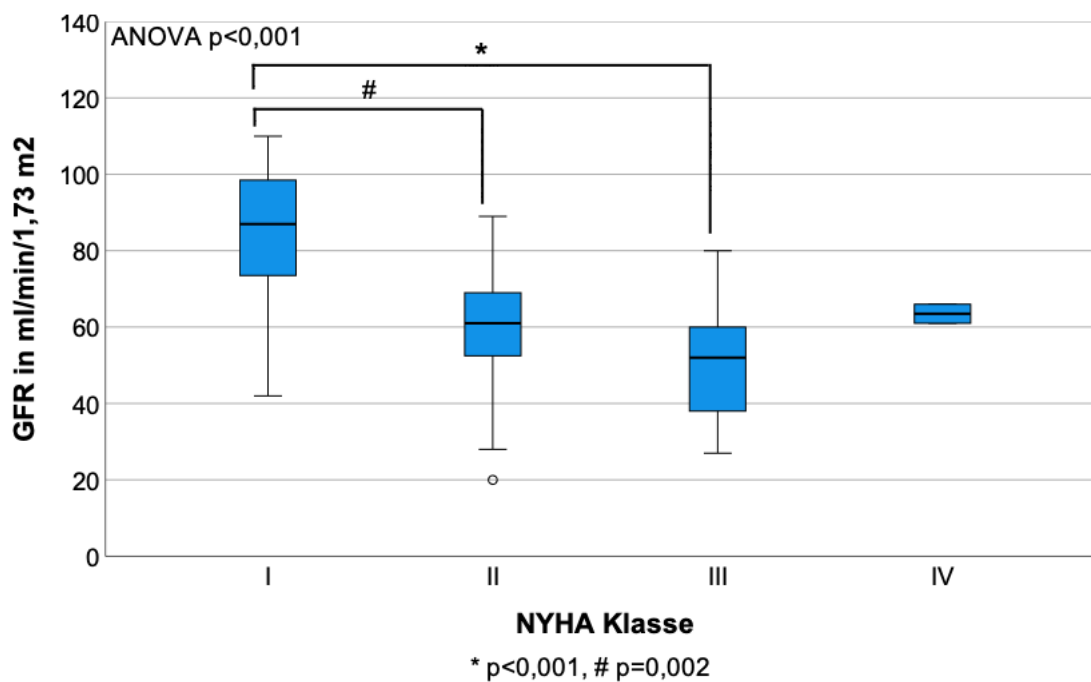
### 3.8. Laborparameter

Es wurden verschiedene Laborparameter bestimmt, mit besonderem Augenmerk auf die kardiologischen Biomarker. Eine höhere NYHA-Klasse ging mit einem höheren NT-proBNP Wert einher (Gruppe I-II: 2868 pg/ml, Gruppe III-IV: 7227 pg/ml, siehe *Abbildung 13*). Die Signifikanz lag zwischen den Klassen bei  $p=0,001$  und zwischen den Gruppen bei  $p=0,002$ .



**Abbildung 13: Zusammenhang von NYHA-Klasse und NTproBNP**

Ebenso konnten wir für die GFR – einer der Parameter für die Bestimmung des NAC-Scores – höchstsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zwischen den einzelnen NYHA-Klassen feststellen, wobei eine niedrigere GFR mit einer höheren NYHA-Klasse korrelierte (siehe *Abbildung 14*).



**Abbildung 14: Korrelation von GFR und NYHA**

Die Ergebnisse der Laborwerte werden in *Tabelle 13* aufgelistet.

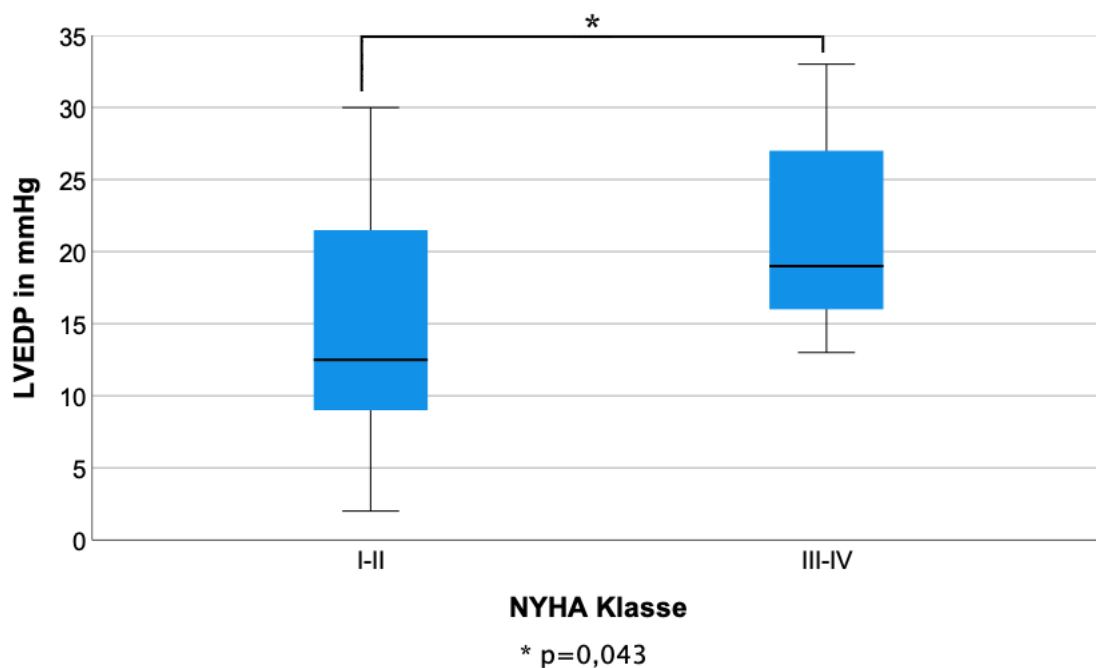
**Tabelle 13: Laborparameter**

	<b>gesamt</b> (n=70)	<b>NYHA I-II</b> (n=43)	<b>NYHA III-IV</b> (n=27)	<b>p-Wert</b> <b>gesamt</b>	<b>p-Wert</b> <b>gruppiert</b>
<b>Albumin,</b> g/dl	43,1±1,1 (n=36)	44,1±1,4 (n=24)	40,9±1,5 (n=12)	0,098(F)	0,121(t)
<b>Bilirubin, mg/dl</b>					
<i>gesamt</i>	0,9±0,1 (n=52)	0,9±0,1 (n=31)	1,0±0,1 (n=21)	0,565(F)	0,941(t)
<i>indirekt</i>	0,4±0 (n=52)	0,4±0 (n=31)	0,4±0 (n=21)	0,208(F)	0,642(t)
<i>direkt</i>	0,6±0,1 (n=52)	0,6±0,1 (n=31)	0,6±0,1 (n=21)	0,661(F)	0,733(t)
<b>CHE, U/l</b>	6589±467 (n=20)	6566±494 (n=13)	6633±1032 (n=7)	0,305(F)	0,954(t)
<b>Ferritin, µg/l</b>	226±31,5 (n=28)	262±45 (n=16)	177±40 (n=12)	0,454(F)	0,166(t)
<b>Gamma-GT,</b> U/l	128±22,3 (n=66)	112±25,4 (n=39)	151±40,4	0,767(F)	0,413(t)
<b>GFR,</b> ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	59,6±2,2	64,1±2,9	52,6±3	<b>&lt;0,001(F)</b>	<b>0,008(t)</b>
<b>GOT, U/l</b>	33,7±1,4 (n=64)	33,6±1,8 (n=39)	33,8±2,2 (n=25)	0,983(F)	0,937(t)
<b>GPT, U/l</b>	27±2,4	28,7±3,7	24,2±2,2	0,783(F)	0,303(t)
<b>Harnsäure,</b> mg/dl	7,5±0,3 (n=42)	7,3±0,4 (n=27)	7,8±0,5 (n=15)	0,823(F)	0,491(t)
<b>Hämoglobin</b> , g/dl	13,5±0,2 (n=65)	13,7±0,2 (n=39)	13,1±0,3 (n=26)	0,187(F)	0,089(t)
<b>Kalium,</b> mmol/l	4,2±0,1	4,2±0,1	4,3±0,1	0,106(F)	0,193(t)

<b>Natrium,</b> mmol/l	139±0,4 (n=62)	139±0,5 (n=36)	138±0,6 (n=26)	0,591(F)	0,347(t)
<b>Kreatinin,</b> mg/dl	1,2±0	1,2±0,1	1,3±0,1	0,11(F)	0,153(t)
<b>NT-proBNP,</b> pg/ml	4549±703	2868±465	7227±1548	<b>0,001(F)</b>	<b>0,002(t)</b>
<b>Transferrin,</b> mg/dl	253±9,1 (n=24)	243±8,3 (n=13)	266±17 (n=11)	0,196(F)	0,247(t)
<b>Transferrin- sättigung,</b> %	19,2±1,2 (n=24)	19,5±1,9 (n=13)	18,9±1,4 (n=11)	0,106(F)	0,816(t)
<b>Troponin T,</b> pg/ml	65,8±7,5 (n=61)	55,1±9,1 (n=38)	83,5±12,4 (n=23)	0,164(F)	0,072(t)
<i>CHE: Cholinesterase, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase.</i>					

### 3.9. Invasive hämodynamische Parameter

In der Herzkatheteruntersuchung stellte sich der LVEDP in der Gruppe III-IV als signifikant erhöht heraus ( $p=0,043$ , Gruppe I-II: 14,6mmHg, SE=1,9 vs. Gruppe III-IV: 20,7mmHg, SE=2,1; vgl. *Abbildung 15*).



**Abbildung 15: Vergleich von LVEDP der beiden NYHA-Gruppen**

In *Tabelle 14* sind die Resultate der Untersuchung mittels Herzkatheter aufgelistet.

**Tabelle 14: Invasive hämodynamische Parameter**

	<b>gesamt</b> (n=70)	<b>NYHA I-II</b> (n=43)	<b>NYHA III-IV</b> (n=27)	<b>p-Wert gesamt</b>	<b>p-Wert gruppiert</b>
<b>Aortendruck, mmHg</b>					
<i>systolisch</i>	120±3,2 (n=44)	120,2±3,9 (n=27)	119,7±5,4 (n=17)	0,837(F)	0,948(t)
<i>diastolisch</i>	58,5±2,3 (n=44)	57,6±2,7 (n=27)	59,9±4,2 (n=17)	0,874(F)	0,633(t)
<i>mittlerer</i>	78±2,1 (n=43)	78,5±2,8 (n=27)	77,3±3,3 (n=16)	0,946(F)	0,778(t)
<b>LVEDP, mmHg</b>	16,6±1,5 (n=30)	14,6±1,9 (n=20)	20,7±2,1 (n=10)	0,122(F)	<b>0,043(t)</b>
<b>PA-Druck, mmHg</b>					
<i>systolisch</i>	37,8±2,4 (n=28)	36,5±3,2 (n=20)	40,9±2,1 (n=8)	0,684(F)	0,421(t)
<i>diastolisch</i>	14,4±1,3 (n=28)	13,5±1,5 (n=20)	16,8±2,6 (n=8)	0,523(F)	0,302(t)
<i>mittlerer</i>	22,2±1,6 (n=28)	21,2±2 (n=20)	24,8±2,3 (n=8)	0,564(F)	0,253(t)
<b>PCWP, mmHg</b>					
<i>A-Welle</i>	17 (n=1)	17 (n=1)	-	-	-
<i>V-Welle</i>	20,7±2,0 (n=26)	19,3±2,6 (n=18)	23,9±2,9 (n=8)	0,557(F)	0,257(t)
<i>mittlerer</i>	13,9±1,4 (n=27)	12,3±1,6 (n=19)	17,6±2,4 (n=8)	0,196(F)	0,084(t)
<i>mittlerer nach Leg raise</i>	23,6±2,9 (n=12)	23,6±3,8 (n=9)	23,7±3,2 (n=3)	0,988(F)	0,983(t)
<b>RA-Druck, mmHg</b>					
<i>a-Welle</i>	9,7±2,2 (n=3)	10,5±3,5 (n=2)	8 (bei n=1)	0,751(F)	-

<i>v</i> -Welle	8,0±3,2 (n=3)	8,5±5,5 (n=2)	7 (bei n=1)	0,901(F)	-
<i>mittlerer</i>	5,9±0,7 (n=26)	6±0,9 (n=19)	5,6±1,1 (n=7)	0,928(F)	0,76(t)
<b>HZV (Thermo),</b> l/min	5,5±0,2 (n=25)	5,6±0,3 (n=18)	5,1±0,6 (n=7)	0,693(F)	0,491(t)
<b>HZV-Index</b> <b>(Thermo),</b> l/min/m <sup>2</sup>	2,8±0,1 (n=25)	2,9±0,1 (n=18)	2,7±0,3 (n=7)	0,744(F)	0,555(t)
<b>HZV (Fick),</b> l/min	4,7±0,3 (n=27)	4,7±0,3 (n=19)	4,7±0,8 (n=8)	0,989(F)	0,932(t)
<b>HZV-Index</b> <b>(Fick),</b> l/min/m <sup>2</sup>	2,4±0,2 (n=27)	2,4±0,2 (n=19)	2,5±0,4 (n=8)	0,991(F)	0,911(t)
<b>S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>, %</b>	66,6±1,6 (n=26)	67,9±1,7 (n=18)	63,8±3,6 (n=8)	0,398(F)	0,321(t)
<i>a</i> -Welle: Teil der Vorhofdruckkurve während der Vorhofsystole, HZV: Herzzeitvolumen, PA-Druck: Pulmonalarteriendruck, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; pulmonalkapillärer Verschlussdruck, RA-Druck: rechtsatrialer Druck, S <sub>v</sub> O <sub>2</sub> : Zentralvenöse Sauerstoffsättigung, Thermo: Thermodilution, <i>v</i> -Welle: Teil der Vorhofdruckkurve während der Ventrikelsystole.					

### 3.10. Pathologie-Parameter

Die Untersuchungsergebnisse der Probebiopsien sind *Tabelle 15* zu entnehmen. Dabei ist anzumerken, dass bei zwei Patienten eine Biopsie der Rektumschleimhaut vorlag.

**Tabelle 15: Pathologie-Parameter**

	<b>gesamt</b> (n=70)	<b>NYHA I- II</b> (n=43)	<b>NYHA III-IV</b> (n=27)	<b>p-Wert gesamt</b>	<b>p-Wert gruppiert</b>
<b>Probe</b>					
<i>positiv in Kongorotfärbung</i>	54 (77,1)	34 (79,1)	20 (74,1)	0,709(Fe)	0,628(χ <sup>2</sup> )
<i>zeigt Doppelbrechung</i>	49 (70)	32 (74,4)	17 (63)	0,252(Fe)	0,309(χ <sup>2</sup> )

<b>Amyloidanteil im Elektronenmikroskop</b>	22 (31,4)	14 (32,6)	8 (29,6)	1(Fe)	0,797( $\chi^2$ )
<b>Infiltration</b>					
<i>interstitiell</i>	48 (68,6)	29 (67,4)	19 (70,4)	0,211(Fe)	0,797( $\chi^2$ )
<i>perivaskulär</i>	26 (37,1)	19 (44,2)	7 (25,9)	0,462(Fe)	0,124( $\chi^2$ )

### 3.11. Multiple lineare Regressionsanalyse

Zur Identifikation von Prädiktoren des NYHA-Stadiums wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt (Vergleich *Tabelle 16*).

In der univariaten Analyse stellten sich das Alter, TAPSE, E/e', GFR, NT-proBNP, Troponin T als höchstsignifikant heraus. Hochsignifikant waren zum einen die Herzfrequenz, zum anderen der Mayo-Score. Die beiden anderen Scores (HeiRisk sowie NAC) als auch die QTc-Zeit waren signifikant.

Ein multivariates Modell mit sechs klinischen Variablen sagte das NYHA-Stadium mit hoher Signifikanz und Anpassungsgüte voraus ( $R^2=0,372$ ;  $F(6, 50)=4,945$ ;  $p=0,0005$ ). E/e' verblieb in der multivariaten Analyse der einzige unabhängige Prädiktor des NYHA-Stadiums ( $p=0,045$ ).

**Tabelle 16: Prädiktoren des NYHA-Stadiums in der multiplen linearen Regression**

Variable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	B (95% CI)	p-Wert	B (95% CI)	p-Wert
<b>Alter, Jahre</b>	0,038 (0,018; 0,058)	<b>&lt;0,001</b>	0,021 (-0,006; 0,048)	0,120
<b>männliches Geschlecht</b>	-0,508 (-1,029; 0,013)	0,056	-	-
<b>Herzfrequenz, min<sup>-1</sup></b>	0,016 (0,004; 0,027)	<b>0,009</b>	-	-
<b>QTc-Zeit, ms</b>	0,005 (0,001; 0,009)	<b>0,021</b>	-	-

<b>QRS-Zeit, ms</b>	0,004 (-0,002; 0,010)	0,209	-	-
<b>LVEF, %</b>	-0,019 (-0,039; 0,001)	0,058	-	-
<b>E/e'</b>	0,067 (0,042; 0,093)	<b>&lt;0,0001</b>	0,039 (0,001; 0,076)	<b>0,045</b>
<b>TAPSE, mm</b>	-0,082 (-0,121; -0,043)	<b>&lt;0,0001</b>	-0,032 (-0,080; 0,015)	0,175
<b>GFR, ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	-0,016 (-0,024; -0,007)	<b>&lt;0,001</b>	-0,003 (-0,014; 0,008)	0,606
<b>ln(NTproBNP), pg/ml</b>	0,254 (0,145; 0,363)	<b>&lt;0,0001</b>	-0,005 (-0,217; 0,207)	0,963
<b>ln(Troponin T), pg/ml</b>	0,455 (0,220; 0,691)	<b>&lt;0,001</b>	-0,026 (-0,419; 0,367)	0,895
<b>NAC-Score</b>	0,297 (0,072; 0,522)	<b>0,010</b>	-	-
<b>Mayo-Score</b>	0,273 (0,083-0,463)	<b>0,006</b>	-	-
<b>HeiRisk-Score hoch</b>	0,421 (0,086; 0,757)	<b>0,015</b>	-	-
<p><i>Variablen mit <math>p &lt; 0,001</math> in der univariaten Analyse wurden in die multivariate Analyse einbezogen. Charakteristika des multivariaten Regressionsmodells: <math>R^2 = 0,372</math>; <math>F(6, 50) = 4,945</math>; <math>p = 0,0005</math>; <math>n = 57</math>.</i></p>				

## 4. Diskussion

### 4.1. Patientenbasisdaten

Unser Kollektiv bestand aus 70 Patienten. Für eine seltene Erkrankung (in der EU: Prävalenz <5 von 10.000) ist dies eine recht große Kohorte, was am ausgedehnten Einzugsgebiet des Universitätsklinikum Regensburg (UKR) liegen könnte. Im Vergleich dazu wurden in dem ebenfalls deutschen Kollektiv von Kreusser et al. (HeiRisk) aus 2019 insgesamt nur 46 Patienten mit ATTR-Amyloidose untersucht (42), obwohl Heidelberg ähnlich viele Bewohner wie Regensburg hat (Regensburg: 151.431 Einwohner in 2020 (76), Heidelberg: 159.245 Bürger in 2021 (77)). In der amerikanischen Studie von Grogan et al. (Mayo, nur wtATTR) aus 2016 wurden insgesamt 360 Patienten in die Studie eingebunden (43) und in der ebenso amerikanischen Tafamidiszulassungsstudie von Maurer et al. (ATTR-ACT) aus 2018 bestand die Kohorte aus 441 Personen (78). Mit Abstand die meisten Studienteilnehmer waren im Londoner Kollektiv von Gillmore et al. (NAC) aus 2018 mit einer Patientenpopulation von 869 Patienten (46). Die höhere Anzahl an Studienteilnehmern hängt voraussichtlich mit den deutlich größeren Einzugsgebieten/Ballungsräumen zusammen.

Der Männeranteil lag in unserer Kohorte bei 88,6 %, war jedoch in Gruppe III-IV (77,8 %) signifikant kleiner ( $p=0,048$ ) als in Gruppe I-II. Dass der Frauenanteil in der symptomschwereren Gruppe höher war, könnte daran liegen, dass beim weiblichen Geschlecht die Ausprägung von Krankheiten beziehungsweise Symptomen anders sein kann als bei Männern (Beispiel signifikant geringeres Vorkommen von KTS bei Frauen (60)) und womöglich später diagnostiziert wird.

Es zeichnet sich ab, dass wtATTR bei Frauen häufiger vorkommt als bisher vermutet (43). Die Berücksichtigung des Geschlechts bei Erkrankungen (wie Symptomatik bei Herzinfarkt) gewinnt in der Medizin immer mehr an Bedeutung und sollte in Zukunft auch unter den Aspekten wie Gewicht (Beispiel Dosisanpassung) und Hormonhaushalt (zum Beispiel Alter) bei der Diagnose und Therapie der ATTR-Amyloidose beachtet werden.

Schaut man auf die Geschlechterverteilung der ATTR-ACT-Studie (78), dann hatten sie einen größeren Männeranteil (91,3 % in der Interventionsgruppe und 88,7 % in der Vergleichsgruppe). Gleiches gilt für die Mayo-Studie (91 % (43)). In der NAC- sowie in

der HeiRisk-Population war der Anteil an männlichen Teilnehmern geringer (81 % (46) und 74 % (42)).

Das Durchschnittsalter unserer Patientenpopulation lag bei 76,5 Jahren. Die Patienten der Gruppe III-IV waren signifikant älter (78,8 Jahre) als in Gruppe I-II (75,1 Jahre,  $p=0,048$ ). Diese Korrelation könnte damit zusammenhängen, dass ein fortgeschrittenes Patientenalter mit einer schwereren NYHA-Symptomatik einhergeht. Eine höhere NYHA-Klasse und ein damit verbundenes höheres Lebensalter konnte in einer spezifischen Vorauswertung der DELIVER-Studie von Ostrominski et al. aus 2022 bei Patienten mit leicht reduzierter oder erhaltener LVEF gleichermaßen festgestellt werden (79).

Das Patientenalter der NAC-Studienteilnehmer der Validation Kohorte (46) war ähnlich zu unserem Kollektiv (77 Jahre). Vergleicht man das Alter der Mayo-Patienten (43), dann waren diese im Durchschnitt nur ein Jahr jünger (75,5 Jahre) und die Patienten der Tafamidis-Zulassungsstudie (78) waren ebenfalls jünger (74 Jahre). Wesentlich jünger waren die Personen der HeiRisk-Studie mit durchschnittlich 69 Jahren (42).

Der mittlere BMI ( $26,2 \text{ kg/m}^2$ ) liegt auf dem Niveau des Bundesdurchschnitts ( $26,5$  bei 75 Jahre und älter) (80). Ein nur geringer Unterschied ( $25,5 \text{ kg/m}^2$ ) zeigt sich zur Patientenkohorte aus Heidelberg (42), was mit einem niedrigeren Patientenalter zusammenhängen könnte.

Unsere Patienten litten häufiger am ATTR-Wildtyp (71,4 %) als an der hereditären Form (7,1 %,  $p=0,038$ ; diese Prozentangaben sind nicht bereinigt: Bei 21,5 % der Patienten wurde beziehungsweise konnte keine ATTR-Form bestimmt (werden)).

Das häufigere Vorkommen der Wildtyp Form gegenüber der erblichen Variante ist bereits bekannt (37) und könnte mit einem Einfluss von Umweltfaktoren einhergehen, die in zukünftigen Studien untersucht werden sollten.

Bereinigt man unsere Werte, ergeben sich 91 % für wtATTR und 9 % für mATTR. Im Vergleich dazu lag bei der Population der ATTR-ACT-Studie (78) ein geringerer Anteil an wtATTR (76 %) und somit ein dementsprechend höherer mATTR Anteil (24 %) vor. Bei der NAC-Kohorte (46) wurden 553 Personen, demnach 64 %, mit wtATTR und 316 Patienten, also 36 %, mit hATTR diagnostiziert.

Vergleicht man die ATTR-Subtypen mit denen des HeiRisk-Scores, dann ist der Anteil an der Wildtyp-Form (bei Kreusser et al. als seniler Typ bezeichnet) mit 41 % (42) wesentlich niedriger, bei hATTR-Patienten mit 57 % (42) deutlich höher (dabei zu berücksichtigen ist, dass 2 % (entspricht einer Person) nicht bestimmt wurden).

Die Dauer zwischen der ATTR-CM Diagnose und dem Beginn der Tafamidis-Therapie lag bei durchschnittlich 9,5 Monaten. Dies könnte daran liegen, dass manche der Patienten, welche die ATTR-Diagnose schon vor der Vorstellung am UKR bekamen, erst durch die Vorstellung am Universitätsklinikum Tafamidis verschrieben bekommen haben.

Vergleicht man die Gruppen miteinander, dann begann die Therapie mit Tafamidis bei den Patienten mit NYHA III-IV numerisch mehr als doppelt so spät (14,3 Monate nach Diagnose) als die mit NYHA I-II (6,1 Monate nach Diagnosestellung). Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass bei Patienten mit verzögerter Therapieeinleitung die Erkrankung bereits weiter fortgeschritten ist.

#### **4.2. Funktioneller Status und etablierte Risikoscores**

11 % der Patienten in dieser Studie lagen in der NYHA-Klasse I. In der HeiRisk-Kohorte wurden ähnlich viele Personen der Klasse I zugeordnet (13 % (42)), wohingegen im ATTR-ACT-Kollektiv bei nur 9,1 % beziehungsweise 7,3 % der Patienten NYHA I diagnostiziert wurde (78). In der NAC-Studie gab es keine NYHA-Klasse I und bei 15 % der NAC-Patienten lag keine NYHA-Klasse vor (46).

Eine mögliche Erklärung für diese geringen Werte könnte das Fehlen eindeutiger klinischer Symptome in NYHA-Klasse I sein. Umso wichtiger ist die objektive Bestimmung der ATTR-CM vor allem durch eine gründliche Anamnese unter Berücksichtigung der „red flags“ und nicht-invasive diagnostische Untersuchungen im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen. Dies könnte langfristig zu einer früheren Diagnose der ATTR-CM führen und zu einer höheren Lebenserwartung der betroffenen Patienten. Eine Etablierung der Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen für eine Vorsorge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wäre eine sinnvolle Möglichkeit.

In die NYHA Klasse II wurden 50 % unseres Patientenkollektivs kategorisiert. Ähnlich viele Patienten der NAC-Studie (46 % (46)) und der Tafamidis-Zulassungsstudie

(61,4 % beziehungsweise 57,1 % (78)) hatten Symptome gemäß NYHA II. Dagegen befanden sich nur 33 % der HeiRisk-Patienten (42) in dieser Kategorie.

In Klasse III wurden bei uns 36 % des Kollektivs zugeordnet. In der NAC-Kohorte waren 31 % (46) und in der ATTR-ACT-Kohorte waren 29,5 % beziehungsweise 35,6 % in Klasse III (78). Im Unterschied dazu hatten 50 % der Patienten aus der HeiRisk-Studie Symptome entsprechend Klasse III (42).

In Klasse IV waren 3 % unserer Kohorte gegenüber 4 % in der aus HeiRisk (42) und 7 % in der aus NAC. In der Tafamidis-Zulassungsstudie wurden Patienten mit NYHA IV ausgeschlossen.

Es ist davon auszugehen, dass viele Personen mit NYHA IV Symptomatik mit großer Wahrscheinlichkeit bettlägerig sind und für eine Untersuchung nicht vorstellig werden können, was den geringen Anteil am Kollektiv erklären könnte.

Ein Zusammenhang zwischen der NYHA-Symptomatik und den etablierten Scores ist mit hoher Signifikanz ebenso in der hier untersuchten Kohorte feststellbar: Je höher die NYHA-Klasse, desto höhere Score Kategorie (NAC  $p=0,017$  beziehungsweise  $p=0,002$ , Mayo  $p=0,019$  sowie HeiRisk  $p=0,025$ ). Die verschiedenen Scores dienen dem Zweck eine Prognose für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit ATTR-Amyloidose vorauszusagen (höherer Score bedeutet schlechtere Prognose). Hierneben nimmt die Jahresletalität bei unbehandelter HI in Abhängigkeit vom NYHA Stadium zu (81).

### **4.3. Extrakardiale Vorerkrankungen und Medikamente**

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der frühzeitigen Diagnose klinisch apparenter extrakardialer Manifestationen.

54,3 % (32 Personen) des Patientenkollektivs, das für diese Arbeit untersucht wurde, wies ein KTS auf. Bei insgesamt 42,4 % (25 Personen) lag ein beidseitiges KTS vor. Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben zum Vorkommen zu KTS bei ATTR-Amyloidose, welches bei circa 40 % der Betroffenen vorkommt (23). Im Patientenkollektiv der Studie von Siepen et al. aus 2019 hatten 60 % der Patienten mit wtATTR beziehungsweise 56 % der mATTR Patienten ein KTS in der Anamnese. Ein bilaterales KTS gilt als eine sehr häufige klinische Indikatorläsion, gehört zu den „red flags“ (26) und sollte bei Vorhandensein den Verdacht einer kardialen ATTR-Amyloidose aufwerfen. Als frühe extrakardiale Manifestation sollten Patienten mit KTS

vom Orthopäden an die Kardiologie überwiesen werden, damit eine möglichst frühzeitige Beteiligung des Herzens erkannt werden kann, was durch die hier vorliegenden Daten weiter bekräftigt wird.

Eine SKS kam in unserer Untersuchung bei 15,7 % vor und gilt ebenfalls als „red flag“ (siehe Lumbalkanalstenose in (26)). In der Studie von Siepen et al. lagen die Werte für SKS bei 5 % (mATTR) beziehungsweise 14 % (wtATTR) (82).

Die CKD konnte bei 91,4 % (64 Personen) des von uns untersuchten Kollektivs festgestellt werden. Definiert werden kann die CKD mittels Stadieneinteilung nach GFR. Wir konnten für die GFR hochsignifikante Unterschiede ( $p < 0,001$  beziehungsweise  $p = 0,008$  gruppiert) zwischen den NYHA-Klassen und NYHA-Gruppen feststellen, wobei eine niedrigere GFR mit einer höheren NYHA-Klasse korrelierte (Gruppe I-II: 64,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, Gruppe III-IV: 52,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Ein möglicher Grund für die herabgesetzte Nierenleistung in dem von uns untersuchten Kollektiv könnte das kardioresnale Syndrom sein, bei dem eine bidirektionale Wechselwirkung vorliegt (83).

Bei der Patientenkohorte des NAC-Scores lag die (e)GFR höher bei durchschnittlich 65 ml/min im Vergleich zu durchschnittlich 59,6 ml/min in unserem Kollektiv.

Die GFR ist einer der wichtigsten Parameter zur Abschätzung der Nierenfunktionsfähigkeit. In der Studie von Longhini et al. aus 2010 wird angegeben, dass mehr als 50 % der HI-Patienten eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen (84).

In unserer Kohorte wiesen circa ein Viertel der Patienten (18 Personen) einen Diabetes mellitus auf, wobei in Gruppe III-IV doppelt so viele Patienten daran erkrankt waren (Gruppe III-IV: 40,7 %, Gruppe I-II: 16,3 %,  $p = 0,011$ ).

Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass stärker symptomatische Patienten stärker vorerkrankt sind und das häufigere Auftreten beider Erkrankungen (Diabetes mellitus und kardiale Amyloidose) im fortgeschrittenen Alter (85). Ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und ATTR-Amyloidose wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben, allerdings ist das Vorkommen von Diabetes bei HI häufig beziehungsweise das Risiko mit Diabetes an HI zu erkranken erhöht (86). Zudem ist Diabetes mit einem schlechteren Funktionsstatus und schlechterer Prognose (bei den

>30-Jährigen mit ICD-10: E10-E14 war die altersadjustierte Sterberate im Jahr 2014 1,54-fach höher als bei Personen ohne Diabetes (87)) assoziiert.

In dem chinesischen Patientenkollektiv von Yang et al. aus 2022 lag die Diabetes Prävalenz bei 32,4 % (88).

SGLT2-Inhibitoren bekamen nur 4,4 % der Patienten in unserer Kohorte. Diese Medikamente kommen mittlerweile bei symptomatischer HI sowohl mit reduzierter als auch erhaltener systolischer LV-Funktion zum Therapieeinsatz. Jedoch ist hierbei zu beachten, dass im Rekrutierungszeitraum neueste Erkenntnisse im Zusammenhang mit HI (erstes prognostisch wirksames Arzneimittel für HFpEF (89, 90)) noch nicht vorlagen. SGLT2-Inhibitoren sind erst seit Februar 2023 zur Behandlung bei HFpEF zugelassen (91).

#### **4.4. Elektrokardiografie**

Es konnte ein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz zwischen den NYHA-Klassen ( $p=0,048$ ) als auch zwischen den NYHA-Gruppen mit  $p=0,011$  (Gruppe I-II: 69,9 Schläge/min, Gruppe III-IV: 79,4 Schläge/min) festgestellt werden (die Zielherzfrequenz bei HI wäre bei <70 Schläge/min). Eine höhere NYHA-Klasse ging mit einer höheren Herzfrequenz einher.

Eine höhere Herzfrequenz bei höherer NYHA-Klasse kann mehrere Gründe haben. Einerseits spielt möglicherweise die pathophysiologisch verstärkte Rolle von Katecholaminen bei akuter und chronischer HI hinein. Denkbar wäre auch, dass Patienten mit höherer NYHA-Klasse suboptimal therapiert sind und hierdurch stärker symptomatisch sind. Wie bereits zuvor erwähnt, korrelierte die Dauer bis Therapieeinleitung mit der Stärke der Symptomatik der Patienten. Im Vergleich hatten Patienten der Tafamidis-Zulassungsstudie eine durchschnittliche Herzfrequenz von circa 70 Schläge/min (78).

AF wurde in der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte bei 57,1 % (40 Personen) diagnostiziert. Die Verteilung dabei war 48,8 % in Gruppe I-II und mit 70,3 % in Gruppe III-IV numerisch über 20 % mehr. Eine mögliche Ursache dafür könnte ein häufigeres Auftreten von Bluthochdruck, CKD und Diabetes sein, die allesamt als Risikofaktoren für AF gelten (92). In der Publikation von Donnellan et al. wird für AF eine Prävalenz von 69 % angegeben (93), in der Studie des NAC-Scores litten 53 Personen (circa

17 %) der Validation Cohort an AF (46) und 62 % der Mayo-Patienten wiesen es auf (43). Mit AF verbunden ist der Zustand nach EKV. Bei Gruppe I-II wurde dieser Eingriff bei 14 % durchgeführt, bei Gruppe III-IV 29,6 % und damit mehr als doppelt so häufig. Ein vermehrtes Durchführen der EKV hängt möglicherweise zum einen mit einem vermehrten Vorkommen von AF mit höheren NYHA-Stadien zusammen und zum anderen mit einem schlechteren Ansprechen dieser Patienten auf eine medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika.

Die QTc-Zeit ist die auf die Herzfrequenz korrigierte QT-Zeit und hängt mit der QRS-Zeit zusammen. Die QT-Zeit ist bei Patienten mit kardialer Amyloidose oft verlängert (normwertig:  $390 \text{ ms} \pm 10 \%$ ; Positionspapier DGK (10)). Sie ist in Gruppe I-II 461,7 ms lang, in Gruppe III-IV signifikant länger ( $p=0,026$ ) mit 482,8 ms. Die QT-Zeit spiegelt die Gesamtdauer der Kammererregung wider. Eine verlängerte QRS-Zeit führt dementsprechend zu einer längeren QTc-Zeit (QRS-Zeit in Gruppe I-II: 113,3 ms, in Gruppe III-IV: 124,6 ms). Im Kollektiv der HeiRisk-Studie lag die durchschnittliche QRS-Zeit bei 115ms (42), die gleichzeitig als Kriterium für den Score herangezogen wird. Die längere Kammererregungszeit könnte auch mit einer durch das Amyloid schlechteren Transduktion der Signale zusammenhängen. Weitere Gesichtspunkte könnte das Vorhandensein von Diabetes (94) oder die Einnahme von Antiarrhythmika (95) wie Betablocker oder Digoxin sein, bei denen ebenfalls verlängerte QT-Zeiten zu beobachten sind.

#### **4.5. Echokardiografie**

In diesem Abschnitt wird auf die Frage eingegangen, welche echokardiografischen Charakteristika ATTR-CM-Patienten aufweisen.

Ein dilatierter linker Vorhof mit durchschnittlich  $57 \text{ ml/m}^2$  war in der von uns untersuchten Kohorte zwischen den NYHA-Klassen signifikant unterschiedlich ( $p=0,046$ ). Stärker symptomatische Patienten wiesen einen numerisch höheren LAVI auf (Gruppe I-II  $53,5 \text{ ml/m}^2$ , Gruppe III-IV  $62,2 \text{ ml/m}^2$ ).

Das Vorhandensein eines größeren LAVI in der Gruppe III-IV könnte daran liegen, dass in diesen NYHA-Stadien schon eine (stärkere) Mitbeteiligung des linken Herzens im Rahmen der HI vorhanden ist.

Bei den Patienten der Mayo-Kohorte wurde ein LAVI von  $48 \text{ ml/m}^2$  erhoben (43).

Ein vergrößerter linker Vorhof ist typisch für Patienten mit HFpEF (96) und ist vereinbar mit dem Vorhandensein einer diastolischen Dysfunktion.

Der IVSD lag in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bei durchschnittlich 18 mm. Der LVMI war sowohl in Gruppe I-II mit 164,5 g/m<sup>2</sup> als auch in Gruppe III-IV mit 181,2 g/m<sup>2</sup> deutlich erhöht. Zudem zeigten Patienten mit höherer NYHA-Klasse eine signifikant ausgeprägtere Hypertrophie in Form eines höheren PWTD auf (durchschnittlich 16 mm,  $p=0,045$ ).

Die ATTR-Patienten der HeiRisk-Studie wiesen einen IVSD von 16 mm und einen PWTD von 14 mm auf (42), was durch das vergleichsweise jüngere und kleinere Patientenkollektiv begründet sein könnte.

In der Mayo-Studie hatten die Patienten einen IVSD von durchschnittlich 17 mm, einen PWTD von 15 mm und einen LVMI von im Durchschnitt 160 g/m<sup>2</sup> (43) und liegen damit alle unter den von uns erhobenen durchschnittlichen Werten. Der mittlere IVSD von der NAC Validation Cohort lag bei 18 mm (46).

Die Werte des IVSD, LVMI und PWTD deuten auf eine LVH hin, die typisch für ATTR-Patienten ist (97).

Die LVEF war in der Gruppe III-IV mit 50,1 % signifikant geringer ( $p=0,043$ ) als bei der Gruppe I-II mit 54,4 %. In der Mayo-Studie lag die LVEF bei 51 % (43), in der HeiRisk-Studie bei 40 % (42).

Ursächlich für diese Werte könnten eine allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands der ATTR-Patienten im Verlauf der Erkrankung und eine geringere Anpassungsmöglichkeit sowie Kompensationsfähigkeit sein.

Der Durchmesser der VCI lag in Gruppe I bei 17,1 mm und bei Gruppe III-IV bei 18,7 mm, was einem grenzwertig großen Durchmesser entspricht. Eine Dilatation und ein geringer Kollaps der VCI führen dazu, dass der RA-Druck zunimmt und durch eine gesteigerte Vorlast die Belastung des rechten Herzens erhöht wird. In Gruppe I-II war in 2,9 % und in Gruppe III-IV in 8,7 % der Fälle keine Atemvariabilität der VCI feststellbar. Dies ist ein Zeichen der Dekompensation und spricht für das Vorliegen einer Rechtsherzinsuffizienz, bei der der inspiratorische Kollaps deutlich reduziert ist.

Die E-Welle zeigte sich in Gruppe III-IV mit 92,3 cm/s signifikant schneller ( $p=0,035$ ) als in Gruppe I-II mit 81,4 cm/s. In der Studie von Bandera et al. zur LA-Infiltration bei ATTR-CM aus 2022 liegt die E-Welle im Durchschnitt zwischen 83,8 cm/s und 86,8 cm/s (98). Für  $e'$  gilt, dass bei einer niedrigeren NYHA-Klasse die Geschwindigkeit höher ist als bei einer höheren NYHA-Klasse (Gruppe I-II: 6,2 cm/s, Gruppe III-IV: 4,9 cm/s). In der Kohorte von Bandera et al. lag  $e'$  im Durchschnitt zwischen 5,1 cm/s und 5,9 cm/s (98).

Für  $E/e'$  gilt, dass mit steigender NYHA-Klasse das Verhältnis von  $E/e'$  zunimmt (Gruppe I-II: 14,1, Gruppe III-IV: 19,5,  $p<0,001$  gilt für  $p$  *gesamt* und  $p$  *gruppiert*). Im Vergleich dazu zeigte das Patientenkollektiv von Bandera et al. einen  $E/e'$  Quotienten von 15,6 bis 17,4 (98). In der Kohorte von Yang et al. lag der Quotient bei durchschnittlich 20 (88). Diese Werte spiegeln die diastolische Ventrikelfunktionsstörung wider, bei der eine Füllung der Ventrikel gestört ist, wie sie bei einer RCM üblich ist.

Bisherige Daten konnten zeigen, dass bei Patienten mit kardialer Amyloidose die NYHA-Klasse mit dem GLS sowie die Anzahl an Hospitalisierungen mit dem Ausmaß der diastolischen Dysfunktion ( $E/e'$ ) korreliert (99). Der Quotient  $E/e'$  ist ein sicherer diagnostischer Indikator und gilt als Surrogat des LVEDP. Bei Werten  $>15$  ist dies ein Hinweis auf einen erhöhten Füllungsdruck (100).

Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der diastolischen Dysfunktion ( $E/e'$ ) und der Mortalität herstellen (101, 102), währenddessen es an Korrelationen mit der funktionalen NYHA-Klasse mangelt. In unserem Patientenkollektiv konnte  $E/e'$  die NYHA-Klasse und damit die Schwere der diastolischen Funktionsstörung (beziehungsweise die körperliche Belastbarkeit) voraussagen.

Hochsignifikante Unterschiede gab es bei der TAPSE (zwischen den Klassen und den Gruppen jeweils  $p=0,001$ , Gruppe I-II: 19 mm, Gruppe III-IV: 15,5 mm), die sich umgekehrt proportional zur NYHA-Klasse verhält. In der Population der HeiRisk-Studie lag die TAPSE bei nur 13 mm (42) und damit deutlich eingeschränkter.

Die TAPSE ist einer der am häufigsten verwendeten Parameter, der zur Abschätzung der systolischen Funktion des RV dient. Mit Progredienz der Erkrankung wird die TAPSE negativ beeinflusst, was in fortgeschrittenen Stadien eine verstärkte

Rechtsherzinsuffizienz zur Folge hat. Darüber hinaus zeigt der LV ebenso eine Abnahme der Funktionsleistung mit Fortschreiten der Krankheit (höhere NYHA-Klassen zeigen eine niedrigere LVEF).

Der GLS war sowohl zwischen den NYHA-Klassen als auch zwischen den Gruppen (hoch)signifikant unterschiedlich mit  $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,018$ . In Gruppe I-II konnte man einen GLS von -15,4 % messen, in Gruppe III-IV von -11,9 %, das heißt mit höherer NYHA-Klasse nimmt der Betrag des GLS ab (beziehungsweise wird weniger negativ). Im Patientenkollektiv von Bandera et al. lag der linksventrikuläre longitudinale Strain (LVLS) bei -12 % (98). In der wtATTR-Kohorte von Usuku et al. aus 2022 lag der LV-GLS in der Gruppe mit kardiovaskulärem Tod bei 9,9 %, beziehungsweise war mit 10,4 % in der Gruppe ohne kardiovaskuläres Vorkommen höher. Die RV-GLS lag bei 10,9 % beziehungsweise 12,8 % (103). RV-GLS hatte in dieser Studie einen höheren prognostischen Wert als konventionelle EKG Befunde (103).

#### **4.6. Laborparameter**

Dieser Abschnitt dient der Beantwortung der Frage, ob es echokardiografische oder Laborwerte gibt, welche mit der funktionellen Kapazität korrelieren.

NT-proBNP ist ein wichtiger Marker der HI Diagnostik. Zur Kompensation der HI aktiviert der Körper verschiedene Mechanismen, unter anderem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), die Aktivierung von ADH (beides führt zur Wasserretention) oder die Freisetzung von natriuretischen Peptiden wie BNP bzw. NT-proBNP (biologisch inaktive Form), welche dem RAAS entgegenwirken. BNP wird bei erhöhtem Plasmavolumen ausgeschüttet, wirkt vasodilatierend und führt zur Senkung der Vor- bzw. Nachlast.

Eine höhere NYHA-Klasse ging mit einem signifikant höheren NT-proBNP Wert einher (Gruppe I-II: 2868 pg/ml, Gruppe III-IV: 7227 pg/ml, Durchschnitt 4549 pg/ml), mit  $p = 0,001$  zwischen den Klassen und  $p = 0,002$  zwischen den Gruppen. Die Werte der Mayo-Kohorte mit 2838 pg/ml (43) und der NAC-Studienteilnehmer mit 2784 pg/l (46) waren deutlich niedriger. Auch die Werte der Tafamidis-Zulassungsstudie lagen mit 2996 pg/ml bzw. 3161 pg/ml (78) niedriger als in der hier vorgestellten Studie, was mit den prozentual höheren NYHA-Klassen in diesem Kollektiv vereinbar ist, denn die Höhe des NT-proBNP korreliert mit dem Schweregrad der HI (NYHA) (104). In der

Studie von aus dem Siepen et al. aus 2017 war NT-proBNP ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei wtATTR (105).

Das gemessene Albumin unseres Patientenkollektivs lag in Gruppe I-II bei circa 44 g/dl, währenddessen es in der Gruppe III-IV mit 41 g/dl numerisch niedriger war, möglicherweise als Ausdruck einer geringeren Lebersyntheseleistung.

Troponin T ist ein Biomarker, der unter anderem im Herzmuskelgewebe vorhanden ist und bei Schädigung der Zellen ins Blut übertritt. Das bedeutet, dass erhöht messbare Troponin T Werte bei verschiedenen Herzmuskelschäden nachzuweisen sind wie beispielsweise bei Myokardinfarkt, Überdehnung, Myositis oder Trauma. Die kardiale Amyloidose führt zu einer nicht-ischämischen Erhöhung des Troponin T Werts. Die Schädigung der Kardiomyozyten könnte durch unterschiedliche Prozesse ausgelöst werden: Durch die extrazelluläre Ablagerung der Amyloid-Fibrillen im Herzen, durch einen Entzündungsprozess oder durch Apoptose der Myozyten sowie durch gesteigerte Beanspruchung aufgrund eines erhöhten Drucks beziehungsweise einer Volumenüberlastung verursacht werden (106). Die Wichtigkeit dieses Markers spiegelt sich in der Berücksichtigung beim Mayo- als auch beim HeiRisk-Score wider. Die Messung des Troponin T Werts trägt somit einen wertvollen Beitrag zur Prognose der Schwere der Kardiomyopathie bei Amyloidose bei.

Die Troponin T Werte unserer Patientenkohorte lag in Gruppe I-II bei 55 pg/ml und in Gruppe III-IV bei rund 84 pg/ml (durchschnittlich 66 pg/ml). In anderen Studien sind folgende Werte gemessen worden: HeiRisk: hsTnT 40 pg/ml (42), Bandera: 53 bzw. 64 bzw. 71 ng/ml (98), NAC 60 ng/L(46), Mayo: 195 ng/ml (43).

#### **4.7. Invasive hämodynamische Parameter**

Der LVEDP in Gruppe III-IV mit 20,7 mmHg stellte sich als signifikant ( $p=0,043$ ) höher heraus, im Vergleich zu Gruppe I-II mit 14,6 mmHg. Der erhöhte LVEDP ist ein Merkmal für HFpEF.

Der mittlere PCWP war in Gruppe I-II mit 12,3 mmHg niedriger als in Gruppe III-IV mit 17,6 mmHg. Die gemessenen Werte entsprechen einer erhöhten Vorlast des LV und beschreiben indirekt den Druck, der im LA beziehungsweise LV in der Enddiastole besteht.

#### **4.8. Multiple lineare Regressionsanalyse**

Die multiple lineare Regressionsanalyse dient der Analyse der Prädiktoren des NYHA-Stadiums. Ein multivariates Modell mit sechs klinischen Variablen, für die sich eine hohe Signifikanz in der univariaten Analyse zeigte, sagte in diesem Kollektiv das NYHA-Stadium mit hoher Signifikanz und Anpassungsgüte voraus ( $R^2=0,372$  gibt das Ausmaß der Korrelation an;  $F(6, 50)=4,945$ ;  $p=0,0005$ ) und übertrifft damit den prädiktiven Wert der Staging-Systeme NAC-Score, Mayo-Score und HeiRisk-Score. E/e' verblieb in der multivariaten Analyse der einzige unabhängige Prädiktor des NYHA-Stadiums ( $p=0,045$ ). Es ist somit zu überlegen, E/e' in zukünftige Entwicklungen von Risikoscores miteinfließen zu lassen, wenn zukünftige Studien den prädiktiven Wert bestätigen können.

#### **4.9. Weiteres**

Zur weiteren Datenerhebung wäre ein klinischer Funktionstest wie der 6-Minuten-Gehtest (Ermittlung der in 6 min möglichen Gehstrecke; Beobachtung im Verlauf) geeignet gewesen, um die kardiovaskuläre und pulmonale Leistungsfähigkeit der Patienten einordnen zu können. Darüber hinaus hätte ein Fragebogen zur genauen Symptomatik weitergehende Informationen zum aktuellen Gesundheitszustand liefern können.

#### **4.10. Validität der Scores – Gültigkeit und Limitationen**

##### **4.10.1. Validität des NAC-Scores**

Die Autoren des HeiRisk-Scores bemängeln in ihrer Publikation den von Gillmore et al. eingeführten NAC-Score dahingehend, dass dieser möglicherweise nicht ausreichend sei, um den Ausgang der Amyloid-CM, die zu fortgeschrittener HI führt, vorherzusagen. Darüber hinaus sei der NAC-Score ein schlechter Prädiktor für das Überleben bei fortgeschrittener Amyloid-CM und daher eventuell nicht ideal, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die dringend eine Herztransplantation benötigen (42).

Des Weiteren fragen die Autoren A. Singh und R. H. Falk in ihrem Editorial-Titel, ob der NAC-Score nicht schon bereits am „Rande der Veralterung“ sei (107). Sie erwähnen, dass die Nichtberücksichtigung von Troponin T im Gillmore-Modell bedenklich sei und geben an, dass erhöhte Troponin-Werte ein gewisses Maß an

irreversibler zellulärer Dysfunktion widerspiegeln und die Einbeziehung dieses Biomarkers in ein Prognosemodell von Vorteil wäre (107). Daneben geben sie zu bedenken, dass man den Score nicht ohne Weiteres auf breiter Ebene übernehmen sollte und sorgfältig analysieren sollte, ob er dem Mayo-Score tatsächlich überlegen ist oder es nicht besser geeignete, alternative Ansätze gäbe (107).

#### **4.10.2. Validität des Mayo-Scores**

Der Score ist für wtATTR validiert und wurde in dieser Arbeit auf insgesamt 61 Teilnehmer angewendet. Betrachtet man die prozentuale Verteilung in unserem Patientenkollektiv, ergibt sich für wtATTR ein Anteil von 71,4 % (50 Personen). Für 15 Teilnehmer (21,4 %) wurde die Form der ATTR-CM (wt- oder hATTR) nicht bestimmt oder es konnte keine bestimmt werden.

In ihrer eigenen Publikation geben die Autoren des Mayo-Scores an, dass zum einen nicht alle Patienten (anhand derer der Score entwickelt wurde) genotypisiert wurden – was laut den Autoren mit der Nichtverfügbarkeit der Genotypisierung in früheren Jahrzehnten begründet wird – und zum anderen die Kohorte nicht nach der NYHA Klassifikation eingeteilt wurde (43), obwohl sie das etablierte System zur Klassifikation der HI ist und die Grundlage für Leitlinienempfehlungen der chronischen HI darstellt (40).

#### **4.10.3. Validität des HeiRisk-Scores**

Kreusser et al. postulieren in ihrer Veröffentlichung, dass der HeiRisk-Risikoscore den etablierten Risikoscores (Mayo, Gillmore) in der untersuchten Patientenkohorte überlegen sei, da der statistische Vergleich der Risikostratifizierungsmodelle (durch den Vergleich der Vorhersagefähigkeit mittels binärer logistischer Regression) dies zeige (42). Sie geben an, dass der Score aus Heidelberg die Patienten mit der schlechtesten Prognose akkurater identifiziere als die erforderlichen Kriterien für „high-urgency“ (HU; hohe Dringlichkeit) der Eurotransplant International Foundation für Herztransplantationen (42).

Es wird jedoch auch auf den Sachverhalt hingewiesen, dass die Studie nur eine kleine Anzahl an Patienten in den beiden Amyloid-Subtypen umfasst, was möglicherweise die Ergebnisse des Mayo-Scores, des modifizierten Mayo-Scores und des Gillmore-Scores (drei oder vier Untergruppen im Vergleich zu zwei Untergruppen im HeiRisk-Score) negativ beeinflusst haben könnte.

Zusätzlich gilt es zu beachten, dass bereits ein nur geringfügig erhöhter Parameter als "high-urgency" eingestuft wird (42) (hohe Dringlichkeit bei Organtransplantation kann für schwerkranke Patienten beantragt werden, deren Lebenserwartung ohne Transplantation sehr begrenzt ist (108)).

Nicht zuletzt könnte eine weitere Einschränkung darin bestehen, dass Patienten mit kardialer Amyloidose ausschließlich eine kleine Minderheit der Kandidaten für eine Herztransplantation ausmachen (42).

#### **4.11. Validität der Leitvariable NYHA**

Die NYHA Stadieneinteilung beruht auf den Symptomen bzw. auf der Schilderung der Patienten in Ruhe beziehungsweise unter Belastung und ist damit für eine Quantifizierung der HI (Ruhe-, Belastungsinsuffizienz) geeignet. Die NYHA-Klassifikation ist relevant für die Therapie der HI und ist ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität von ATTR-CM-Patienten und trägt mit zunehmendem Wert zur bestehenden ATTR-CM-Risikobewertung bei (109).

#### **4.12. Potenzielle Bias**

In diesem Abschnitt werden mögliche Verzerrfaktoren thematisiert, die einen relevanten Einfluss auf die Studiendaten dieser Arbeit haben könnten.

Ein Aspekt der klinisch-retrospektiven Studie ist die Informationsquantität und -qualität digitaler Patientenakten. Es gibt in der Kohorte Patienten, welche seit Jahren wegen ihrer Amyloidose am UKR betreut werden, jedoch auch welche, die erst seit kurzer Zeit am UKR wegen dieser Erkrankung in Behandlung sind. Des Weiteren gilt es zu beachten, dass – obwohl es sich beim UKR um ein medizinisches Höchstversorgungszentrum für den Raum Nordostbayern (2,2 Millionen Einwohner) handelt (110) – die gewonnenen Ergebnisse unter Umständen nicht auf andere Gebiete Deutschlands anwendbar sind.

Eventuell sind die Studienpatienten auch nicht vollständig repräsentativ für das Gesamtkollektiv der Amyloidose-Patienten, beispielsweise weil frühe Stadien weniger wahrscheinlich erkannt werden als späte oder weil es zu Verzögerungen bei der Diagnostik kommt. In der vorliegenden Studie wurden großteils symptomatische Patienten untersucht, was möglicherweise keine exakte Widerspiegelung des Gesamtkollektivs der Amyloidosepatienten darstellt, da Frühstadien weniger wahrscheinlich erkannt werden als spätere. Die gewonnenen Erkenntnisse lassen sich

insofern nicht uneingeschränkt auf die Gesamtpopulation übertragen. Auch die Tatsache, dass das UKR über ein teilweise fluktuierendes Patientenkollektiv verfügt beziehungsweise Patienten aus verschiedenen Regionen Bayerns anreisen, führt in Bezug auf das Gesamtkollektiv zu einer potenziell unvollständigen Datenlage.

In der Veröffentlichung von Gillmore et al. (NAC-Score) wird erwähnt, dass zu den Einschränkungen der Studie die geringe Größe der mATTR-CM-Population im Vergleich zur wtATTR-CM-Population gehört, obwohl dies wahrscheinlich die tatsächliche Krankheitsprävalenz in den jeweiligen Ländern widerspiegelt (41). Dieses Argument lässt sich ebenso auf diese Arbeit anwenden.

Ferner sind nicht bei allen Studienteilnehmern dieselben Untersuchungen gemacht worden beziehungsweise derselbe Untersuchungsumfang vorhanden. Insbesondere da diese nicht aus studientechnischen Gründen einbestellt wurden, sondern in die Amyloidose Sprechstunde der kardiologischen Ambulanz kamen. Aus diesen Gründen kam es zu zum Teil unvollständig erfassten beziehungsweise (noch) nicht erhobenen Daten oder (noch) nicht durchgeführten Untersuchungen. Auch die Kongruenz zwischen Fremdbefunden und hausinternen (Verdachts-)Diagnosen war nicht immer hinreichend gegeben. Die Zuverlässigkeit der Einteilung der Patienten in die NYHA-Klassen – insbesondere für Stadium II und III – ist mitunter schwierig, da vor allem dieselbe Person (mitunter am selben Untersuchungstag) von verschiedenen Untersuchern einem anderen Stadium zugeordnet werden könnte (111).

Eine Verzerrung der erhobenen Daten kann trotz größtmöglicher Sorgfalt bei der Verarbeitung nicht ausgeschlossen werden.

#### **4.13. Ausblick auf neue Therapiemöglichkeiten**

##### **4.13.1. Bereits zugelassene Medikamente**

Neben Tafamidis, auf das in dieser Studie näher eingegangen wird, existieren weitere (zukünftige) Therapieoptionen der kardialen Amyloidose.

Tolcapone (ein Catechol-O-methyltransferase Inhibitor) – welches von der Food and Drug Administration (FDA) für Parkinson zugelassen ist – hat die Funktion eines TTR-Stabilisators, soll eine höhere Affinität zu TTR besitzen als Tafamidis (112)

und soll die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Es kann jedoch neben anderen Nebenwirkungen zu einem potenziellen Leberversagen kommen, weshalb die Leberfunktion genauestens beobachtet werden sollte und es nicht regulär zur Therapie bei ATTR eingesetzt wird (113). Es ist bereits in einer Phase-IIa-Studie untersucht worden (wtATTR und hATTR) (114) und wird derzeit für ATTR als Off-Label Medikament eingesetzt (4).

#### **4.13.2. Aktuell noch nicht zugelassene Medikamente**

##### **4.13.2.1. TTR-Stabilisator**

Ein noch nicht zugelassener TTR-Stabilisator ist Acoramidis/AG-10. Das Medikament durchlief bereits eine Phase-II-Studie, in der laut Penchala et al. TTR potenter und selektiver stabilisiert wurde als dies Tafamidis oder Diflunisal können (115). Es ist für beide Formen der ATTR-CM wirksam und wurde bis Mai 2023 in einer Phase-III-Studie untersucht (113, 116).

##### **4.13.2.2. Humane monoklonale Antikörper**

PRX004 ist ein intravenös verabreichter (117) Antikörper (AK), der die Bildung von Amyloid-Fibrillen verhindert (113), lösliche fehlgefaltete (jedoch nicht native (117)) TTR-Formen neutralisiert und den Abbau von bereits gebildeten Fibrillen durch AK vermittelte Phagozytose unterstützt. Es ist ebenfalls für beide ATTR-CM Arten wirksam und wurde in einer Phase-I-Studie (113) bis Juli 2020 untersucht, jedoch aufgrund der Corona Pandemie beendet (118).

NI006 ist ein IgG AK (117), der bei wt- und hATTR effektiv ist und der die TTR-Fibrillen als Ziel hat. Auch zu NI006 gibt es bereits eine Phase-I-Studie (113), die 2023 beendet werden soll (119).

##### **4.13.2.3. Gene Silencers**

Eplontersen ist ein antisense oligonucleotide, der an die Asialoglykoproteinrezeptoren von Hepatozyten bindet und monatlich subkutan verabreicht wird. Es ist für die Therapie von hATTR-CM und wtATTR-CM vorgesehen (113) und in einer Phase-I-Studie wurde die Wirksamkeit nachgewiesen. Aktuell läuft dazu eine Phase-III-Studie (117), welche 2025 abgeschlossen werden soll (113, 120). In einer Phase-III-Studie, die 2023 beendet werden soll, wurde die Wirksamkeit bei hATTR-PN untersucht (121).

Diese Art von Medikamenten müssen jedoch zusammen mit Vitamin-A-Präparaten eingenommen werden, da diese sonst einen Vitamin-A-Mangel verursachen (117).

#### **4.13.2.4. CRISPR/Cas9 Gene Editing**

Ein vielversprechender Therapieansatz könnte der Einsatz von CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) sein, der das krankheitsauslösende Gen in der Leber inaktiviert (113). In der klinischen Studie (Phase-I) von Gillmore et al. zum Thema In-vivo gene-editing mithilfe CRISPR-associated enzyme 9 (Cas9) zeigten sich bereits Erfolge: Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit hATTR-Amyloidose mit PN führte die Verabreichung von NTLA-2001 (In-vivo-Gene-Editing-Therapeutikum) zu einem gezielten Ausschalten von TTR und damit einhergehender Verringerung der TTR-Protein-Konzentration im Serum bei gleichzeitig nur leichten Nebenwirkungen (122). Diese Technologie via Einmalanwendung könnte eine kurative Behandlungsoption sein, wenn die Sicherheit und Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen werden kann (113).

#### **4.13.2.5. Andere Therapiemöglichkeiten**

TabFH2 ist ein Peptidinhibitor, der die Selbst-Assoziation und die Aussaat von TTR inhibiert. Als experimentelle Therapie kann es als eine Option bei schwerwiegender ATTR-CM angesehen werden (117).

Kurkumin soll neuroprotektive Eigenschaften bei ATTR besitzen und fungiert als TTR-Stabilisator. Problematisch sind jedoch die kurze Halbwertszeit und die eingeschränkte Verträglichkeit bei hohen Dosen machen es für eine Therapie ungeeignet, weshalb neue Ansätze mit größerer Bioverfügbarkeit entwickelt werden (117).

## 5. Zusammenfassung

Die Transthyretin-Amyloidose (ATTR) ist eine systemische Speicherkrankheit, bei der es zur interstitiellen Ablagerung von fehlgefalteten Transthyretin-Fibrillen kommt. Die unlöslichen Fibrillen entstehen durch das Zerfallen des Tetramers in seine Monomere. Die Amyloidablagerungen lassen sich in der Kongorotfärbung darstellen und weisen polarisationsoptisch eine apfelgrüne Farbe auf.

Die ATTR-assoziierte Kardiomyopathie, bei der zwischen einer hereditären und einer Wildtyp-Form unterschieden wird, zeigt häufig unspezifische Symptome wie Dyspnoe, Pleuraergüsse und periphere Ödeme auf. Bei Vorhandensein der sogenannten „red flags“ besteht der Verdacht einer kardialen Amyloidose: niedrige QRS-Voltage, erhöhte rechtsventrikuläre Wandstärke, bilaterales Karpaltunnelsyndrom und vieles mehr. Als pathophysiologische Folge leiden die Patienten häufig an einer diastolischen Herzinsuffizienz. Darüber hinaus kommt es zur Einschränkung der Lebensqualität und die Lebenserwartung der Betroffenen ist reduziert.

Studienteilnehmer sind häufig männlich und somit ist die Datenlage für weibliche Patienten noch steigerungsfähig, denn es zeichnet sich ab, dass Frauen häufiger von wtATTR sein betroffen könnten als bisher angenommen (43).

Die hier vorliegende monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie besteht aus 70 Personen mit gesicherter ATTR-Kardiomyopathie. Die Diagnose erfolgte entweder über eine Herzmuskelbiopsie oder über eine Skelettszintigrafie plus die Zusammenschau weiterer (bildgebender) Untersuchungen.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (repräsentiert durch die etablierte NYHA-Klassifizierung) und den Risikoscores NAC, Mayo und HeiRisk festgestellt werden. Die Patienten im hier untersuchten Kollektiv wiesen häufiger die Wildtyp-Variante als die hereditäre Form auf.

Bei höheren NYHA-Klassen waren eine Verlängerung der QTc-Zeit, ein höheres linksatriales Volumen, mehr Hypertrophie (in Form einer höheren enddiastolischen Hinterwanddicke), ein höherer linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser sowie ein höheres NT-proBNP feststellbar.

Im Gegensatz dazu waren die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die systolische rechtsventrikuläre Funktion, der globale longitudinale Strain und die glomeruläre Filtrationsrate bei höherer NYHA-Klasse geringer.

Die Surrogatparameter  $e'$  für den linksventrikulären Füllungsdruck und  $E/e'$  für die diastolische Funktion stellten sich als signifikante Prädiktoren für die Symptomatik heraus.

Das in dieser Arbeit aufgezeigte multivariate Modell mit sechs klinischen Variablen sagte das NYHA-Stadium mit hoher Signifikanz und Anpassungsgüte voraus und übertrifft damit den prädiktiven Wert des NAC-, des Mayo- und des HeiRisk-Scores.  $E/e'$  verblieb auch in der multivariaten Analyse ein unabhängiger Prädiktor des NYHA-Stadiums.

Obwohl eine kardiale Amyloidose immer häufiger diagnostiziert wird, kann die Erstdiagnose Jahre hinter dem Auftreten von ersten Symptomen liegen. Das Bewusstsein für ein mögliches Vorhandensein dieser seltenen Erkrankung sollte beim ärztlichen Personal noch intensiver gefördert werden, um eine frühzeitige Diagnose zu sichern und eine zeitnahe Therapie einleiten zu können.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021;289(3):268-92.
2. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016;387(10038):2641-54.
3. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2451-66.
4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2872-91.
5. Blake CC, Geisow MJ, Oatley SJ, Rerat B, Rerat C. Structure of prealbumin: secondary, tertiary and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 Å. *J Mol Biol.* 1978;121(3):339-56.
6. Wieczorek E, Ozyhar A. Transthyretin: From Structural Stability to Osteoarticular and Cardiovascular Diseases. *Cells.* 2021;10(7).
7. Mahrholdt H, Klingel K, Sechtem U. [The Changing Appearance of Cardiac Amyloidosis]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(18):1335-43.
8. Hahn K, Urban P, Meliss RR, Axmann HD, Siebert F, Rocken C. [Carpal tunnel syndrome and ATTR-amyloidosis]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2018;50(5):329-34.
9. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349(6):583-96.
10. Yilmaz AB, J.; Kindermann, I.; Klingel, K.; Knebel, F.; Meder, B.; Morbach, C.; Nagel, E.; Schulze-Bahr, E.; aus dem Siepen, F.; Frey, N. Diagnostics and treatment of cardiac amyloidosis. Position paper of the German Cardiac Society (DGK). Springer Medizin Verlag GmbH; 2019.
11. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Buchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):479-506.
12. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(1):e7-e22.
13. DGIM Innere Medizin - Diastolische Herzinsuffizienz [Available from: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/diastolische-herzinsuffizienz?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1\\_204](https://www.springermedizin.de/emedpedia/dgim-innere-medizin/diastolische-herzinsuffizienz?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54676-1_204)].
14. Authors/Task Force M, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
15. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9):e006075.
16. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res.* 2021;128(10):1554-75.
17. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-

- Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(3):282-90.
18. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
  19. Porcari A, Bussani R, Merlo M, Varra GG, Pagura L, Rozze D, et al. Incidence and Characterization of Concealed Cardiac Amyloidosis Among Unselected Elderly Patients Undergoing Post-mortem Examination. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:749523.
  20. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
  21. Dyck PJB, Gonzalez-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci*. 2019;405:116424.
  22. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat*. 2014;35(9):E2403-12.
  23. Kristen AV. [What gnaws at the heart and gets on the nerves]. *Internist (Berl)*. 2018;59(11):1208-13.
  24. Zibert A, Husing-Kabar A, Schmidt H. [Current approaches for treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(20):1438-43.
  25. van den Berg MP, Mulder BA, Klaassen SHC, Maass AH, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, et al. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. *Eur Heart J*. 2019;40(16):1287-93.
  26. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(4):512-26.
  27. Aus dem Siepen F, Meder B, Katus HA. Die kardiale Amyloidose – Wenn das Herz verklebt [Broschüre]. Institut für Cardiomyopathien Heidelberg (ICH.) Herzzentrum Heidelberg  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg; 2017 [Available from: [https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische\\_klinik/Abteilung\\_3/ICH/171011ICH\\_BR\\_A5\\_A\\_myloidose\\_Ansicht.pdf](https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_3/ICH/171011ICH_BR_A5_A_myloidose_Ansicht.pdf)].
  28. Kessler L, Papathanasiou M, Luedike P. Kardiale Amyloidose – Skelettszintigrafie und Amyloid-spezifische PET-Tracer. *Der Nuklearmediziner*. 2020;43(01):57-68.
  29. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk RH, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851-62.
  30. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
  31. Pepys MB, Dyck RF, de Beer FC, Skinner M, Cohen AS. Binding of serum amyloid P-component (SAP) by amyloid fibrils. *Clin Exp Immunol*. 1979;38(2):284-93.
  32. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin

- (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1344-50.
33. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.
  34. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186-93.
  35. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(2):157-65.
  36. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of (<sup>99m</sup>Tc)-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):659-70.
  37. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26.
  38. Arbustini E, Merlini G. Early identification of transthyretin-related hereditary cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):511-4.
  39. Dolgin M, Committee NYHAC. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels: Little, Brown; 1994.
  40. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz. 2019(Langfassung, 3. Auflage, Version 3).
  41. Law S, Bezard M, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, et al. Characteristics and natural history of early-stage cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2022.
  42. Kreusser MM, Volz MJ, Knop B, Ehlermann P, Schmack B, Ruhparwar A, et al. A novel risk score to predict survival in advanced heart failure due to cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(6):700-13.
  43. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014-20.
  44. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2117-26.
  45. Januzzi JL, Jr., Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M. Troponin elevation in patients with heart failure: on behalf of the third Universal Definition of Myocardial Infarction Global Task Force: Heart Failure Section. *Eur Heart J*. 2012;33(18):2265-71.
  46. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806.
  47. Law S, Petrie A, Chacko L, Cohen OC, Ravichandran S, Gilbertson JA, et al. Disease progression in cardiac transthyretin amyloidosis is indicated by serial calculation of National Amyloidosis Centre transthyretin amyloidosis stage. *ESC Heart Fail*. 2020.
  48. Brannagan TH, 3rd, Auer-Grumbach M, Berk JL, Briani C, Bril V, Coelho T, et al. ATTR amyloidosis during the COVID-19 pandemic: insights from a global medical roundtable. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):204.

49. Zeng JH, Wu WB, Qu JX, Wang Y, Dong CF, Luo YF, et al. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China. *Infection*. 2020;48(6):861-70.
50. Stein RA. COVID-19: Risk groups, mechanistic insights and challenges. *Int J Clin Pract*. 2020;74(8):e13512.
51. Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, Dunser MW, Motz R, Langer R. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities: High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovasc Pathol*. 2020;49:107263.
52. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. 2012;164(2):222-8 e1.
53. Azevedo EP, Foguel D. The Role of Inflammation in Amyloid Diseases. 2018.
54. Suenaga G, Ikeda T, Masuda T, Motokawa H, Yamashita T, Takamatsu K, et al. Inflammatory state exists in familial amyloid polyneuropathy that may be triggered by mutated transthyretin. *Sci Rep*. 2017;7(1):1579.
55. Kurian SM, Novais M, Whisenant T, Gelbart T, Buxbaum JN, Kelly JW, et al. Peripheral Blood Cell Gene Expression Diagnostic for Identifying Symptomatic Transthyretin Amyloidosis Patients: Male and Female Specific Signatures. *Theranostics*. 2016;6(11):1792-809.
56. Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther*. 2020;9(2):317-33.
57. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
58. Shah SJ. Herzinsuffizienz (HF) (Stauungsherzinsuffizienz) *msdmanuals*: Sanjiv J. Shah , MD, Northwestern University Feinberg School of Medicine; 2017 [updated Mrz 2017. Available from: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/herz-kreislauf-krankheiten/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz-hf>.
59. Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. *JAMA*. 2020;324(24):2548-9.
60. Batra J, Rosenblum H, Defilippis EM, Griffin JM, Saith SE, Gamino D, et al. Sex Differences in the Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis Due to Val122Ile Mutation: Insights from Noninvasive Pressure-Volume Analysis. *J Card Fail*. 2021;27(1):67-74.
61. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2017;22(3):317-27.
62. Park J, Egolum U, Parker S, Andrews E, Ombengi D, Ling H. Tafamidis: A First-in-Class Transthyretin Stabilizer for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Ann Pharmacother*. 2020;54(5):470-7.
63. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9629-34.
64. Vyndaqel® 20 mg [updated August 2023. Available from: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-13567.pdf>.
65. Vyndaqel® 61 mg [updated Februar 2023. Available from: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-22926.pdf>.

66. Pressemitteilung Pfizer [Available from: [https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Arbeitskreis\\_Amyloidose/pdf/24tes\\_Amyloidforum.pdf](https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/Arbeitskreis_Amyloidose/pdf/24tes_Amyloidforum.pdf)].
67. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(2):277-85.
68. Fachinformation Dolobid® [updated Januar 2007. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/018445s058lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/018445s058lbl.pdf)].
69. Fachinformation Tegsedi® 284 mg [updated November 2023. Inhaber der Zulassung: Akcea Therapeutics Ireland Ltd.]. Available from: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022282>.
70. Fachinformation Onpattro® 2 mg/ml [updated Mai 2023. Available from: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022238>].
71. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med.* 2013;369(9):819-29.
72. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379(1):22-31.
73. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Plante-Bordeneuve V, Berk JL, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2023;30(1):1-9.
74. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, Mereles D, Steen H, Ehlermann P, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(10):805-13.
75. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6319-25.
76. Informationen, Zahlen und Publikationen der Abteilung Statistik [Regensburg kurz & knapp - Hier bekommen Sie einen Einblick in die Zahlen rund um Regensburg]. Available from: <https://www.regensburg.de/buergerservice/statistik>.
77. Heidelberg in Zahlen 2021 [Available from: [https://www.heidelberg.de/site/Heidelberg\\_ROOT/get/documents/E1481355867/heidelberg/Objektdatenbank/12/PDF/Statistik/Leporello/Heidelberg%20in%20Zahlen\\_2021.pdf](https://www.heidelberg.de/site/Heidelberg_ROOT/get/documents/E1481355867/heidelberg/Objektdatenbank/12/PDF/Statistik/Leporello/Heidelberg%20in%20Zahlen_2021.pdf)].
78. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-16.
79. Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, Desai AS, Dobreanu D, et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(10):1892-901.
80. Body-Mass-Index (im Durchschnitt und Verteilung der Bevölkerung auf Body-Mass-Index-Gruppen (in Prozent)): Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017 [Available from: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=32865053&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=434&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=32865053&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=434&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=)].
81. Herold G. Innere Medizin 2023: Dr. Gerd Herold Verlag; 2022. 1000 p.
82. Aus dem Siepen F, Hein S, Prestel S, Baumgartner C, Schonland S, Hegenbart U, et al. Carpal tunnel syndrome and spinal canal stenosis: harbingers of transthyretin amyloid cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol.* 2019;108(12):1324-30.

83. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e78.
84. Longhini C, Molino C, Fabbian F. Cardiorenal syndrome: still not a defined entity. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(1):12-21.
85. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3(2):136-45.
86. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019;124(1):121-41.
87. BERICHT DER NATIONALEN DIABETES-SURVEILLANCE 2019 - Diabetes in Deutschland [PDF]. Robert Koch Institut; 2019 [Available from: <https://diabsurv.rki.de/SharedDocs/downloads/DE/DiabSurv/diabetesbericht2019.pdf?blob=publicationFile&v=12>].
88. Yang H, Li R, Ma F, Wei Y, Liu Y, Sun Y, et al. An echo score raises the suspicion of cardiac amyloidosis in Chinese with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):4280-90.
89. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15(10):e010080.
90. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*. 2021;144(16):1284-94.
91. Forxiga approved in the EU for the treatment of symptomatic chronic heart failure [web page]. [www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com): astra zeneca; 2023 [updated 07.02.2023]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/forxiga-approved-in-the-eu-for-the-treatment-of-symptomatic-chronic-heart-failure.html>.
92. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17.
93. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Elshazly MB, Puri R, Saliba W, et al. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(9):1118-27.
94. Chavez-Gonzalez E, Calero YME, Harrichand S, Mensah EB. QRS and QT Interval Modifications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Health Sci J*. 2022;48(3):270-6.
95. QT-Verlängerungen häufig Zeichen eines nahenden Todes: Deutsches Ärzteblatt; 2013 [Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/54234/QT-Verlaengerungen-haeufig-Zeichen-eines-nahenden-Todes>].
96. Nagueh SF. Heart failure with preserved ejection fraction: insights into diagnosis and pathophysiology. *Cardiovasc Res*. 2021;117(4):999-1014.
97. Nakano T, Onoue K, Terada C, Terasaki S, Ishihara S, Hashimoto Y, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Impact of Transthyretin Amyloid Deposition in Myocardium on Cardiac Morphology and Function. *J Pers Med*. 2022;12(5).
98. Bandera F, Martone R, Chacko L, Ganesananthan S, Gilbertson JA, Ponticos M, et al. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(1):17-29.

99. Gonzalez Gonzalez AM, Garcia Bellon AM, Claros Ruiz JA, Sanchez Sanchez C, Vivancos Delgado R, Urbano Carrillo CA. Correlation between heart failure symptoms and parameters of myocardial deformation in patients with cardiac amyloidosis. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2023;12(Supplement\_1).
100. Hagendorff AS, S.; Jurisch, D.; Tarr, A.; Pfeiffer, D. Echokardiografische Parameter bei der diastolischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date*. 2015;11:133-8.
101. Chacko L, Martone R, Bandera F, Lane T, Martinez-Naharro A, Boldrini M, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *European Heart Journal*. 2020;41(14):1439-47.
102. Tjahjadi C, Fortuni F, Stassen J, Debonnaire P, Lustosa RP, Marsan NA, et al. Prognostic Implications of Right Ventricular Systolic Dysfunction in Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2022;173:120-7.
103. Usuku H, Takashio S, Yamamoto E, Yamada T, Egashira K, Morioka M, et al. Prognostic value of right ventricular global longitudinal strain in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2022;80(1):56-63.
104. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
105. Siepen FAD, Bauer R, Voss A, Hein S, Aurich M, Riffel J, et al. Predictors of survival stratification in patients with wild-type cardiac amyloidosis. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(2):158-69.
106. Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation*. 2006;113(16):1958-65.
107. Singh A, Falk RH. 'A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis': is it already on the verge of obsolescence? *Eur Heart J*. 2018;39(30):2807-9.
108. Koch A, Tochtermann U, Remppis A, Dengler TJ, Schnabel PA, Hagl S, et al. The Eurotransplant High-Urgency Heart Transplantation Program: an option for patients in acute heart failure? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;54(6):414-7.
109. Cheng RK, Levy WC, Vasbinder A, Teruya S, De Los Santos J, Leedy D, et al. Diuretic Dose and NYHA Functional Class Are Independent Predictors of Mortality in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC CardioOncol*. 2020;2(3):414-24.
110. UKR - Daten und Fakten [Available from: [https://www.ukr.de/ueber-uns/Daten\\_und\\_Fakten/index.php](https://www.ukr.de/ueber-uns/Daten_und_Fakten/index.php)].
111. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-82.
112. Sant'Anna R, Gallego P, Robinson LZ, Pereira-Henriques A, Ferreira N, Pinheiro F, et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nat Commun*. 2016;7:10787.
113. Yadav JD, Othee H, Chan KA, Man DC, Belliveau PP, Towle J. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy-Current and Future Therapies. *Ann Pharmacother*. 2021;55(12):1502-14.
114. Tschope C, Elsanhoury A. Treatment of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: The Current Options, the Future, and the Challenges. *J Clin Med*. 2022;11(8).
115. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):285-95.

116. Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTRibute-CM). 2023.
117. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2021;3(4):488-505.
118. A Study of PRX004 in Subjects With Amyloid Transthyretin (ATTR) Amyloidosis 2020 [updated 2020-08-20. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03336580?cond=Amyloidosis&intr=PRX004&rank=1>.
119. First-in-Human Study of NI006 in Patients With Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy. 2023.
120. CARDIO-TTRansform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM). 2023.
121. NEURO-TTRansform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. 2023.
122. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(6):493-502.

## **7. Danksagung**

Ich möchte in aller erster Linie Herrn Prof. Bernhard Unsöld für das Thema und die kontinuierliche Betreuung danken. Daneben möchte ich mich bei Herrn Dr. Michael Paulus für die fortwährende Erreichbarkeit und die kompetente Hilfe bei technischen Problemen bedanken.

Daneben danke ich meiner Familie, die mir in schwierigen Momenten Mut zugesprochen und vollstes Vertrauen in mich hatte.

Last but not least danke ich meinem Mann Philipp von Herzen, der mich unablässig ans Weitermachen erinnert und mich zu jedem Zeitpunkt und in jeder Hinsicht unterstützt hat.

## 8. Lebenslauf