



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG

DIE KARDIALE AMYLOIDOSE
WENN DAS HERZ VERKLEBT

ICH.

Institute for Cardiomyopathies Heidelberg



www.cardiomyopathie-heidelberg.de

VORWORT

DIE KARDIALE AMYLOIDOSE –
WENN DAS HERZ VERKLEBT

A



B

FACHLICHE AUSARBEITUNG DIESER BROSCHÜRE
A | DR. MED. FABIAN AUS DEM SIEPEN
B | PROF. DR. MED. BENJAMIN MEDER

LIEBE PATIENTIN, LIEBER PATIENT,

„Amyloidose“ bezeichnet eine Gruppe von seltenen Erkrankungen, bei denen es zur Ablagerung von Eiweiß in unterschiedlichen Organen kommt. Sehr häufig ist auch das Herz betroffen. Im Fall einer solchen kardialen Amyloidose verdickt und versteift sich der Herzmuskel, das Herz kann sich nicht mehr gleichmäßig zusammenziehen und ausdehnen. Dadurch entstehen Probleme in der Füllung und im Auswurf von Blut und der Organismus kann nicht optimal versorgt werden. Die Krankheit verläuft oft über viele Jahre beschwerdefrei.

Da ein Teil der Amyloidosen (Transthyretin-Amyloidose, ApoA1-Amyloidose) durch einen Gendefekt ausgelöst wird, findet man in diesen Familien häufig weitere Betroffene.

Im ICH haben wir uns auf die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Cardiomyopathien und ihren Angehörigen spezialisiert. Hierzu ist auch die Amyloidose des Herzens zu zählen. Zusätzlich haben sich Ärztinnen und Ärzte aus zwölf unterschiedlichen Fachgebieten des Universitätsklinikums Heidelberg

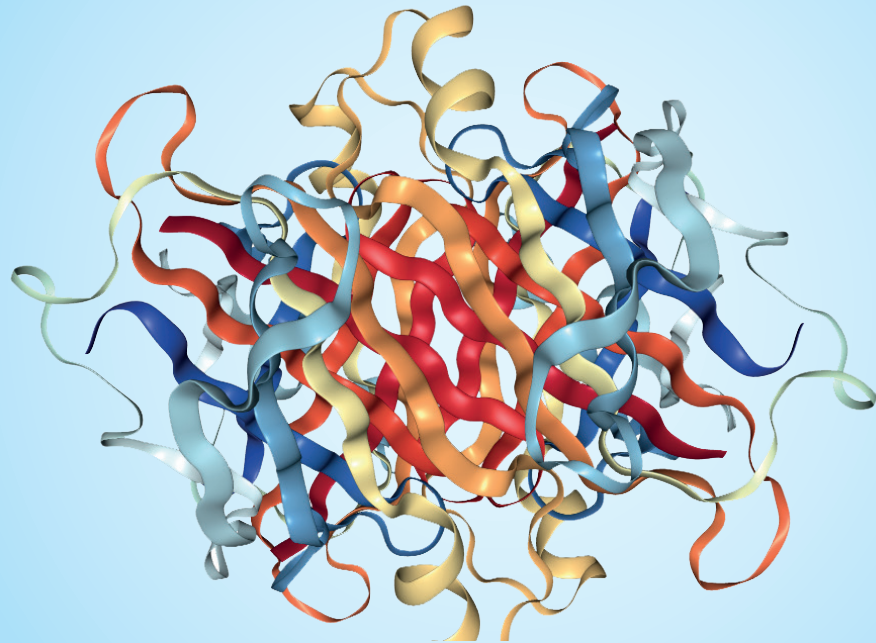
zusammengeschlossen, um gemeinsam die Diagnostik und Behandlung der seltenen Krankheitsbilder der Amyloidose zu besprechen und zu koordinieren. So setzen wir unser ganzes interdisziplinäres Wissen für die bestmögliche Behandlung unserer Patienten ein.

Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass ein wichtiger Bestandteil der Betreuung das Verstehen der Diagnose, von Beschwerden und Behandlungsmöglichkeiten darstellt. Daher ist es uns ein besonderes Anliegen, Sie von Anfang an bestmöglich an zu informieren.

Wir möchten Ihnen mit dieser Broschüre einen kleinen Begleiter mit auf den Weg geben, der Zusammenhänge erklärt, Sachverhalte veranschaulicht und Fragen beantwortet und der möglicherweise Anregungen für neue Fragen gibt, die wir Ihnen gerne persönlich beantworten, denn nichts liegt uns mehr am Herzen als unsere Patientinnen und Patienten.

Herzlichst Ihr

ICH.-Team



INHALT

04 | DIE KARDIALE AMYLOIDOSE

06 | URSACHEN

08 | SYMPTOME

10 | DIAGNOSE

12 | THERAPIE

14 | VERLAUF UND RISIKEN

16 | PROGNOSE UND VERERBUNG

18 | LEBEN MIT EINER AMYLOIDOSE

20 | FORSCHUNG FÜR UNSERE PATIENTEN

22 | IHRE ANSPRECHPARTNER

24 | IMPRESSUM

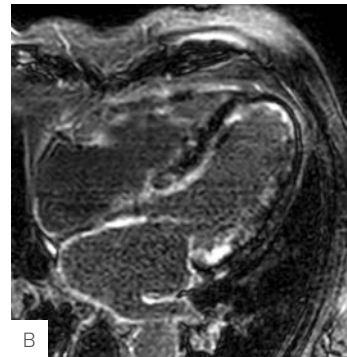
DIE KARDIALE AMYLOIDOSE

Als „Amyloidose“ wird eine Gruppe von seltenen Erkrankungen bezeichnet, bei denen es zur Ablagerung von Eiweiß in unterschiedlichen Organen kommt. Diese fehlerhaften Eiweiße, Amyloid genannt, weisen eine abnorme Struktur und veränderte Eigenschaften auf, sodass sie vom Körper nicht verwertet werden können und sich in den Zellzwischenräumen ablagern. In welchem Alter die Erkrankung auftritt, welche Organe befallen werden und wie schnell die Erkrankung voranschreitet hängt von dem zugrundelie-

genden Eiweiß ab; etwa 20 verschiedene Eiweiße können zu einer Amyloid-erkrankung führen. Am Herzen führen die Amyloid-Ablagerungen zu einer Verdickung und Versteifung des Herzmuskels, sodass der Herzmuskel sich nach einem Herzschlag nicht mehr richtig „entspannen“ kann. Im Verlauf kommt es dabei zur Ausbildung einer Herzschwäche (Herzinsuffizienz), die sich durch Luftnot und Einschränkung der Belastbarkeit bemerkbar macht. Diese Symptome nehmen zu, je mehr Amyloid sich im Herzen ablagert.



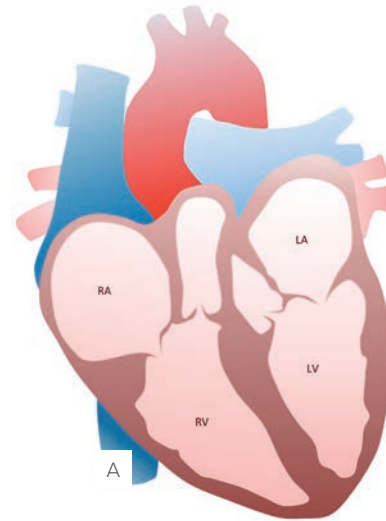
A



B

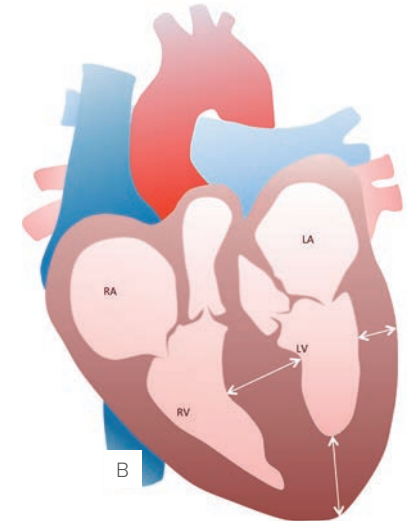
A | MRT-BILD EINES GESUNDEN HERZENS
B | MRT-BILD EINES HERZENS BEI AMYLOIDOSE

GESUNDES HERZ



A

HERZ BEI AMYLOIDOSE



B

SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES GESUNDEN HERZENS (A) UND EINES HERZENS BEI AMYLOIDOSE (B). WIE ZU ERKENNEN IST (PFEILE), VERDICKT UND VERSTEIFT SICH DER HERZMUSKEL. DADURCH ENTSTEHEN PROBLEME IN DER FÜLLUNG UND DEM AUSWURF VON BLUT.

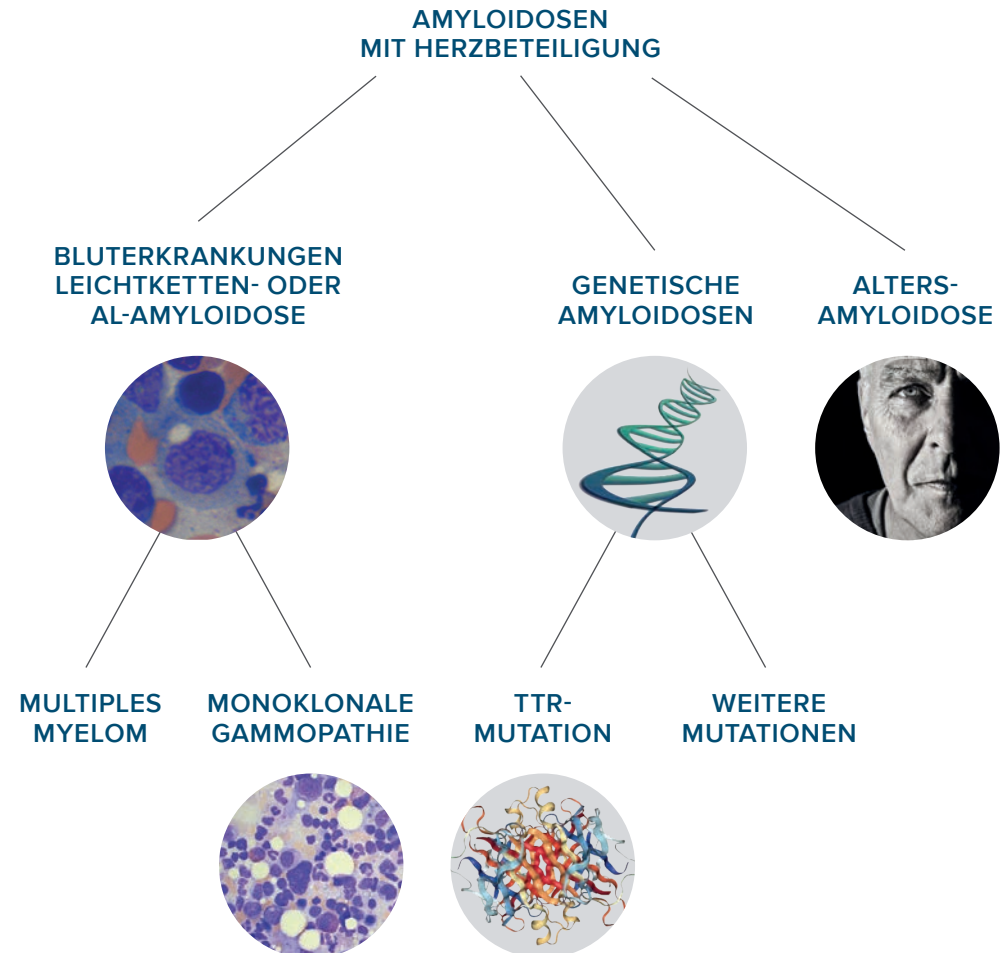
URSACHEN – WIE ENTSTEHT DIE AMYLOIDOSE?



im Gewebe verschiedener Organe abgelagert werden und die Organfunktionen beeinträchtigen können. Auch Veränderungen des Erbguts (Mutationen) können für eine Amyloidose ursächlich sein. Mutationen in bestimmten Genen führen dazu, dass die zugehörigen Eiweiße falsch konstruiert werden, durch die geänderte Struktur lagern sie sich zu Amyloid-Komplexen zusammen. In den meisten Fällen liegt eine Mutation im Gen für das sogenannte Transthyretin (TTR-Amyloidose) vor, ein Eiweiß, das am Transport der Schilddrüsen-Hormone beteiligt ist. Abhängig von der Art der Mutation, können unterschiedliche Organsysteme betroffen sein, so dass unterschiedliche Symptome auftreten können. Steht die Herzbeteiligung im Vordergrund, so spricht man von einer familiären Amyloid-Cardiomyopathie.

Eine der häufigsten Ursachen für eine Amyloidose stellen erworbene Störungen von sogenannten Plasmazellen, die sich im Knochenmark befinden (Leichtketten- oder AL-Amyloidose) dar. Die Plasmazellen produzieren sog. Leichtketten, welche eigentlich Bestandteil von Antikörpern des Immunsystems sind. Diese Leichtketten lagern sich dann zu unlöslichen Komplexen zusammen, die als Amyloid

Eine TTR-Amyloidose kann auch entstehen, obwohl keine Veränderungen in den Genen vorliegen, man spricht dann von der sogenannten Wildtyp-TTR-Amyloidose (ATTRwt). Die genauen Ursachen für diese Erkrankung sind unbekannt. Man weiß allerdings, dass auch das korrekt zusammengesetzte TTR-Eiweiß eine Tendenz zur Ablagerung als Amyloid besitzt.



DIE SYMPTOME – WAS BEMERKT DER PATIENT?

Die Symptome einer systemischen Amyloidose können sehr unterschiedlich sein, abhängig davon welche Form der Erkrankung vorliegt und welche Organe betroffen sind. Die Beteiligung des Herzens bei einer Amyloidose führt dazu, dass sich der Herzmuskel nach der Kontraktion nicht richtig entspannen kann, man spricht von einer sogenannten diastolischen Herzschwäche. Diese äußert sich durch eine verminderte körperliche Belastbarkeit, Atemnot bei Belastung und Wassereinlagerungen in den Unterschenkeln. Liegt ein Befall der Nerven vor (Amyloid-Polyneuropathie), empfinden die Patienten Taubheitsgefühl, Kribbelgefühl und/oder plötzlich einschießende Schmerzen, üblicherweise zunächst in den Füßen und Unterschenkeln. Im weiteren Verlauf können die Beschwerden auch in Oberschenkeln, Händen und Armen auftreten. Zudem kann sich die Polyneuropathie auch auf das sogenannte Autonome Nervensystem auswirken und Schwindel und niedrigen Blutdruck verursachen.

Häufige Begleiterkrankungen bei einer Amyloidose sind das Karpaltunnelsyndrom und die Spinalkanalstenose. Beide Erkrankungen können bereits Jahre bevor eine Amyloidose symptomatisch wird, auftreten.



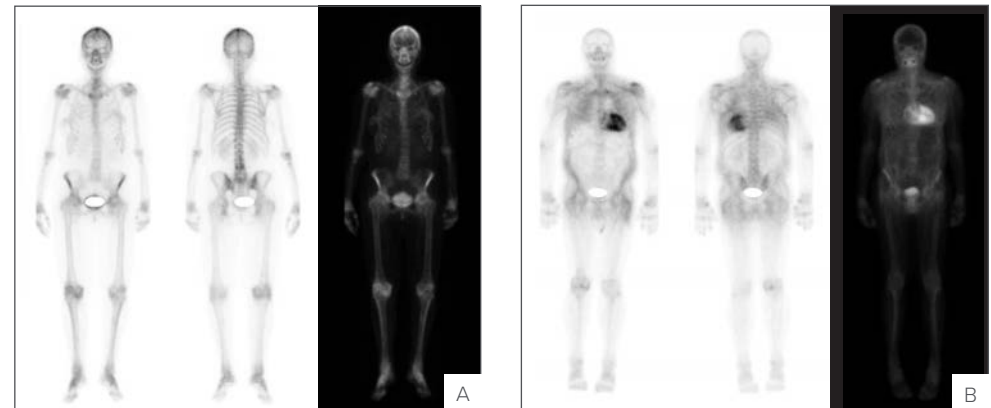
DIE DIAGNOSE – WIE WIRD EINE AMYLOIDOSE FESTGESTELLT?

Mit bildgebenden Verfahren, wie der Echokardiographie oder des Kardio-MRTs können strukturelle und funktionelle Veränderungen einer kardialen Beteiligung bei Amyloidose entdeckt werden.

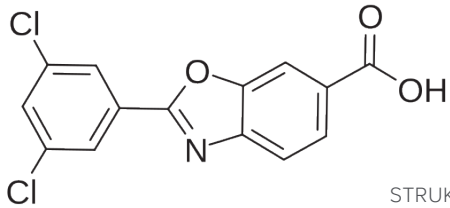
Die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen, bei denen es zu einer Verdickung des Herzmuskels kommt (z. B. Hypertrophische Cardiomyopathie), kann jedoch mitunter schwierig sein. Besteht der Verdacht auf eine Amyloidose ist zunächst ein Nachweis von Amyloid-Ablagerungen in einer Gewebeprobe z. B. in einer Herzmuskelbiopsie notwendig, um die Diagnose zu bestätigen und um das zugrundeliegende Eiweiß zu identifizieren. Bei der TTR-Amyloidose kann alternativ zur Biopsie auch in bestimmten Befund-Konstellationen eine sogenannte Szintigrafie durchgeführt werden. Die Szintigrafie ist ein nicht-invasives Verfahren, bei dem eine schwach radioaktive Substanz injiziert wird, welche sich an das TTR-Amyloid anlagert. Die Strahlenbelastung der Untersuchung ist gering.

Neben der Bildgebung sind eine genaue Familienanamnese mit Erstellung eines Stammbaums, ein Ruhe- und Langzeit-EGK sowie die körperliche Untersuchung und Laborwerte wichtige Pfeiler in der Beurteilung der Erkrankung.

DPD SZINTIGRAFIE UND KARDIO-MRT



A | NORMALBEFUND
B | HERZ-AMYLOIDOSE



STRUKTURFORMEL TAFAMIDIS

DIE THERAPIE – EFFEKTIVE BEHANDLUNGSOPTIONEN BEI DER AMYLOIDOSE

Abhängig davon, welche Form der Amyloidose vorliegt, unterscheiden sich die therapeutischen Strategien grundlegend.

Liegt eine Leichtketten-Amyloidose vor, ist eine Chemotherapie notwendig. Komplikationen wie z. B. Herzrhythmusstörungen, die auftreten können werden unabhängig von der Grunderkrankung therapiert.

Bei der TTR-Amyloidose mit Herzbeeteiligung gibt es unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten. Ein Baustein der Therapie besteht darin, die Symptome der Herzschwäche zu lindern. Hierzu werden entwässernde Medikamente (Diuretika) eingesetzt, welche die Wassereinlagerungen vermindern.

Bisher gibt es keine Möglichkeit, bereits abgelagertes Amyloid wieder abzubauen. Jedoch kommen unterschiedliche Therapien in Frage, um weitere Ablagerungen zu verhindern und so den Krankheitsverlauf zu stabilisieren und das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Das Medikament Tafamidis wurde gezielt für die Transthyretin-Amyloidose entwickelt. Seit 2020 besteht die Zulassung für die Behandlung der Wildtyp- oder hereditären TTR-Amyloidose bei Erwachsenen mit Cardiomyopathie. Tafamidis stabilisiert das Protein Transthyretin, sodass weniger Amyloidablagerungen gebildet werden.

Bei Betroffenen mit einer erblichen TTR-Amyloidose (ATTRv) und Polyneuropathie kommen auch RNAi-Therapien zum Einsatz; hier wird die Produktion des

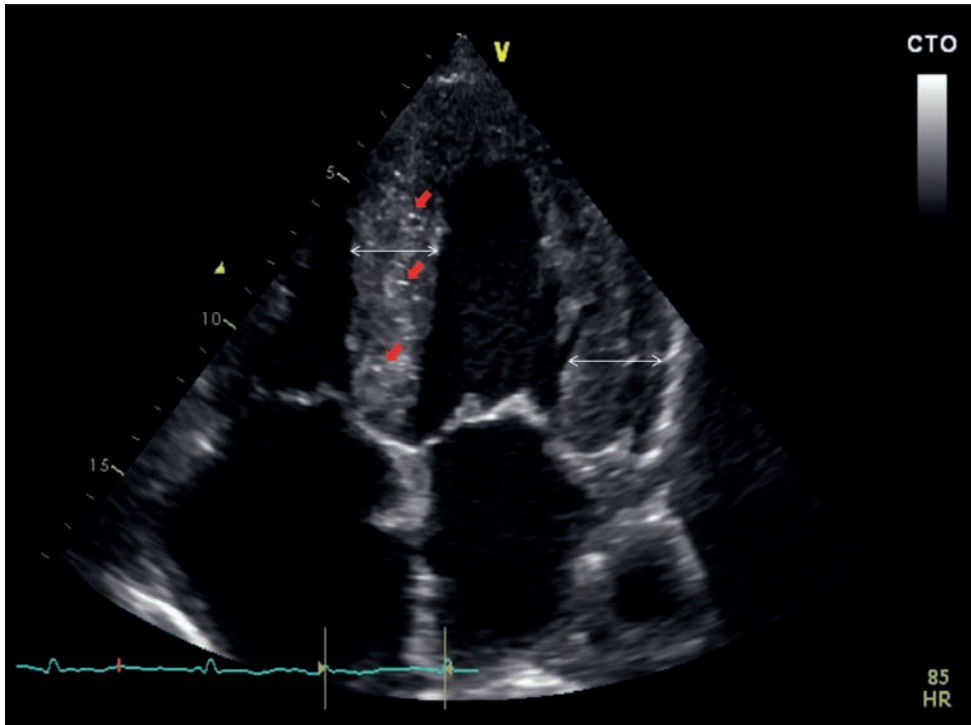


Proteins in der Leber unterdrückt, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. In den kommenden Jahren ist zu erwarten, dass diese Substanzklasse auch bei Patientinnen und Patienten mit Cardiomyopathie zum Einsatz kommen wird. Ein positiver Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung konnte in klinischen Beobachtungsstudien auch für Epigallocatechingallat (EGCG), ein Polyphenol das in grünem Tee enthalten ist, gezeigt werden. In Laborversuchen führte die Gabe von EGCG zu einer Stabilisierung des Transthyretin.

Liegt ein besonders schwerer Verlauf einer Amyloid-Cardiomyopathie vor, kann zur definitiven Behandlung der Erkrankung eine Herztransplantation erwogen werden.



VERLAUF UND RISIKEN



IM ECHO DEUTLICH ZU ERKENNEN SIND DIE AMYLOIDABLAGERUNGEN (ROTE PFEILE), SOWIE DIE VERDICKTEN HERZWÄNDE (WEISSE PFEILE)

Unbehandelt schreitet die Erkrankung kontinuierlich voran, die Herzwände nehmen an Dicke zu und es kommt zu einer zunehmenden Funktionseinschränkung des Herzmuskels. Wie schnell dies geschieht, ist von der Art der Amyloidose abhängig und davon, wie gut die verschiedenen Therapien anschlagen. Die Wildtyp-TTR-Amyloidose (oder auch „Altersamyloidose“) ist in der Regel nur langsam fortschreitend (progredient) und kann über viele Jahre stabil bleiben. Während bei anderen Cardiomyopathien ein erhöhtes Risiko für gefährliche schnelle Herzrhythmusstörungen besteht, ist dieses Risiko bei einer Amyloidose vergleichsweise gering. Ein implantierbarer Defibrillator (ICD) ist daher nur in wenigen Fällen notwendig. Langsame Herzrhythmusstörungen hingegen können im Verlauf der Erkrankung auftreten, da auch das Reizleitungssystem des Herzens von Amyloidablagerungen betroffen sein kann. In einigen Fällen kann es daher sein, dass eine Implan-

tation eines Herzschrittmachers im Verlauf notwendig wird. Um frühzeitig Störungen des Reizleitungssystems zu erkennen, sind regelmäßige Langzeit-EKGs notwendig, welche zweimal pro Jahr durchgeführt werden sollten.

Zudem besteht die Möglichkeit, dass es im Verlauf zu zunehmenden Wassereinsparungen, sogenannten Dekompensationen kommt. In den meisten Fällen kann dieser Zustand durch eine vorübergehende Dosis-Anpassung der Diuretika behandelt werden. Es kann aber auch ein stationärer Krankenhausaufenthalt zur „Entwässerung“ notwendig sein. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen und eine Anpassung der Medikamente kann in vielen Fällen einen stationären Aufenthalt verhindern.

Unabhängig von spezifischen Therapien kann es den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen, körperlich aktiv zu bleiben und Ausdauersport zu betreiben.



PROGNOSE UND VERERBUNG – JEDER PATIENT HAT EINE FAMILIE

Die erbliche Form der Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) wird durch eine Veränderung im TTR-Gen ausgelöst. Sogenannte „amyloidogene“ Mutationen verursachen eine Instabilität des Eiweißes und begünstigen so die Ablagerung in Form von Amyloid. Eine Erbanlage (Heterozygotie, autosomal-dominanter Erbgang) reicht dabei aus, sodass jeder männliche und weibliche Nachkomme die Anlage zu einer Amyloidoseform mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% vom betroffenen Elternteil erbt. Jedoch kommt es aus bisher ungeklärter Ursache nicht bei jedem Genträger auch zu einem Ausbruch der Erkrankung.

Angehörige von Betroffenen mit erblicher Amyloidose können eine humangenetische Beratung in unserem Zentrum in Anspruch nehmen und testen lassen, ob auch bei ihnen eine Mutation vorliegt. Im Fall einer positiven Testung sollten regelmäßige kardiologische Untersuchungen erfolgen: Je früher die Erkrankung erkannt und eine Therapie begonnen wird, desto besser ist die Prognose.



LEBEN MIT EINER AMYLOIDOSE

Optimal behandelt, kann die Erkrankung lange Zeit stabil verlaufen, sodass viele im Alltag nur wenig eingeschränkt sind. Jeder kann selbst dazu beitragen, dass die Erkrankung möglichst keine schweren Probleme bereitet.

SPORT

Bewegung ist wichtig für den Körper und die Seele. Ein regelmäßiges Ausdauertraining kann sich bei einer Amyloidose positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken.

ERNÄHRUNG

Wichtig ist eine gesunde Ernährung mit eingeschränkter Trinkmenge und einem kontrollierten Umgang mit Salz und Eiweiß. Spezielle diätische Empfehlungen haben bei einzelnen Patientinnen und Patienten mit Transthyretinamyloidose zu einer Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung geführt.

Das regelmäßige Trinken von grünem Tee, der den Wirkstoff EGCG enthält, oder die Einnahme von EGCG als Nahrungsergänzungsmittel können dazu beitragen, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Die Aufnahme des

EGCG kann durch unterschiedliche Maßnahmen verbessert werden, wie zum Beispiel die Einnahme auf nüchternem Magen und der Zusatz von Vitamin C und/oder Piperin.

MEDIKAMENTE

Durch regelmäßige Gewichtskontrollen können zunehmende Wassereinlagerungen frühzeitig entdeckt werden. Ihr Arzt oder ihre Ärztin kann dann die Dosis des Entwässerungsmittels anpassen. Viele Betroffene lernen, die Dosierung der Entwässerungsmittel (Diuretika) selbst in die Hand zu nehmen. Dadurch wird eine Verschlechterung der Herzschwäche frühzeitig erkannt und behandelt, sodass ein Krankenhausaufenthalt vermieden werden kann.





FORSCHUNG FÜR UNSERE PATIENTEN

Die optimale Diagnostik und Behandlung einer Erkrankung erfordert ein tiefgreifendes Verständnis über die gestörten Abläufe im Körper. Daher ist uns auch die Grundlagenforschung ein besonderes Anliegen.

Derzeit erforschen zahlreiche Wissenschaftler, Ärzte und technische Angestellte im ICH die molekularen Ursachen von Cardiomyopathien und assoziierten Erkrankungen. Dieses Wissen wird systematisch in Richtung einer klinischen Umsetzung weiterentwickelt, sodass am Ende neue Diagnosemöglichkeiten und Therapien entstehen – ganz zum Wohle unserer Patientinnen und Patienten.

TRANSTHYRETIN-AMYLOIDOSE

Durch kontinuierliche medizinische Forschung wurden in den vergangenen Jahren gezielt Medikamente gegen die Transthyretin-Amyloidose entwickelt, deren Wirksamkeit zurzeit in klinischen Studien untersucht wird. Vielversprechend sind beispielweise Medikamente, mit denen die Produktion des betroffenen Eiweißes unterdrückt werden kann, sog. „Silencer“, entweder durch Beeinflussung der RNA oder der DANN.

Erste Studien wurden auch mit Medikamenten durchgeführt, die bereits abgelagertes Amyloid abbauen sollen (Antikörper), sog. „Depleter“. Multizentrische Zulassungsstudien werden zum Teil auch in unserer Klinik durchgeführt, sodass wir eine Teilnahme anbieten können.

LEICHTKETTEN-AMYLOIDOSE

Die aktuelle Forschung zielt unter anderem darauf hin, auch die Amyloid-Bildung und -Ablagerung sowie den Abbau von Amyloid aus dem Gewebe zu beeinflussen.

Zudem führen wir verschiedene Studien zum Thema Früherkennung durch, um die Amyloidose noch früher und gezielter behandeln zu können. Weiter tragen Register-Studien, in denen die Häufigkeit der Erkrankung untersucht wird, zum besseren Verständnis der Erkrankung bei.

Wenn Sie weitere Fragen zu den Studien oder Interesse an einer Teilnahme haben, würden wir uns über eine Kontaktaufnahme freuen unter: amyloidose@med.uni-heidelberg.de

IHRE ANSPRECHPARTNER IM ICH.

KONTAKT

Amyloidose-Ambulanz /Patientenanmeldung
Tel. 06221 56-37010
Fax 06221 56-4105
amyloidose@med.uni-heidelberg.de

ICH.-Koordination / Veranstaltungsmanagement
Tel. 06221 56-37948
Fax 06221 56-33769
ICH.office@med.uni-heidelberg.de

PHÄNOTYPEN-EXPERTE

Dr. med. Fabian aus dem Siepen
amyloidose@med.uni-heidelberg.de

ICH. MANAGEMENT BOARD

Isabell Mohr
Dr. med. Philipp Ehlermann
Dr. rer. nat. Jan Haas
PD Dr. med. Elham Kayvanpour
PD Dr. med. Farbod Sedaghat

PHÄNOTYPEN-EXPERTE

Dr. med. Fabian aus dem Siepen
amyloidose@med.uni-heidelberg.de

LEITUNG

Prof. Dr. med. Benjamin Meder

www.cardiomyopathie-heidelberg.de



DIE MÄNNLICHE SPRACHFORM IST BEI
ALLEN INHALTEN WERTNEUTRAL
ZU VERSTEHEN UND SCHLIESST DIE
WEIBLICHE FORM STETS EIN.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Institut für Cardiomyopathien Heidelberg (ICH.)
Herzzentrum Heidelberg
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg

GESTALTUNG | LAYOUT | FOTOS

Unternehmenskommunikation des Universitätsklinikums
und der Medizinischen Fakultät Heidelberg
Grafik: Sybille Sukop
Leitung: Dr. Stefanie Seltmann
www.klinikum.uni-heidelberg.de/medien

FOTO

Unternehmenskommunikation, RCSB Protein Data Bank,
Pixabay, AdobeStock
Edgar181, Public domain, via Wikimedia Commons

TEXT

Fabian aus dem Siepen, Benjamin Meder

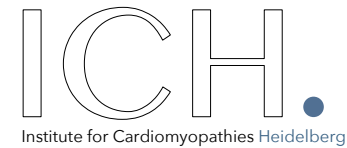
DRUCK

Printed in Germany

STAND

2024

IN ZUSAMMENARBEIT



www.cardiomyopathie-heidelberg.de



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/
Amyloidose-Zentrum](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Amyloidose-Zentrum)