

Erste kausale Therapie für Wildtyp- und hereditäre ATTR- Kardiomyopathie

Transthyretin-Stabilisator Tafamidis reduziert
Gesamtmortalität und CV-bedingte Hospitalisierungen

Erste kausale Therapie für Wildtyp- und hereditäre ATTR-Kardiomyopathie

Transthyretin-Stabilisator Tafamidis reduziert Gesamtmortalität und CV-bedingte Hospitalisierungen

Mit dem Transthyretin-Stabilisator Tafamidis 61 mg steht jetzt die erste kausale Therapie zur Verfügung, mit der beide Formen der lebensbedrohlichen Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM [hereditär und Wildtyp]) behandelt werden können. Patienten profitieren, wenn die Krankheit früh diagnostiziert und die Behandlung zügig eingeleitet wird.

Red Flags schüren ATTR-CM-Verdacht

- Anamnese:** z.B. bilaterales Karpaltunnelsyndrom, Spinalkanalstenose
- Körperliche Untersuchung:** Kurzatmigkeit, Ödeme
- Echokardiographie:** Herz wandverdickung ≥ 12 mm
- EKG:** Niedervoltage
- Labor:** deutliche Erhöhung des Biomarkers NT-proBNP

Die ATTR-CM zählt zu den seltenen Erkrankungen (Prävalenz $< 5/10\,000$ Einwohner). Die genaue Prävalenz ist nicht bekannt, die Erkrankungszahlen steigen aber mit dem Alter an.¹ Es wird zunehmend deutlich, dass die Erkrankung unterdiagnostiziert ist.² Ursächlich liegt eine Fehlfaltung des in der Leber gebildeten Transthyretins zugrunde, das in der Folge zu Amyloidfibrillen aggregiert. Diese lagern sich in unterschiedlichen Geweben und Organen ab, wo sie gravierende Strukturveränderungen auslösen können.^{3,4} Am Herzen führt dies zur Kardiomyopathie (ATTR-CM), am Nervensystem zu vor-

wiegend sensomotorischer Polyneuropathie (ATTR-PN), wobei vielfach mehr als ein Organsystem betroffen ist.

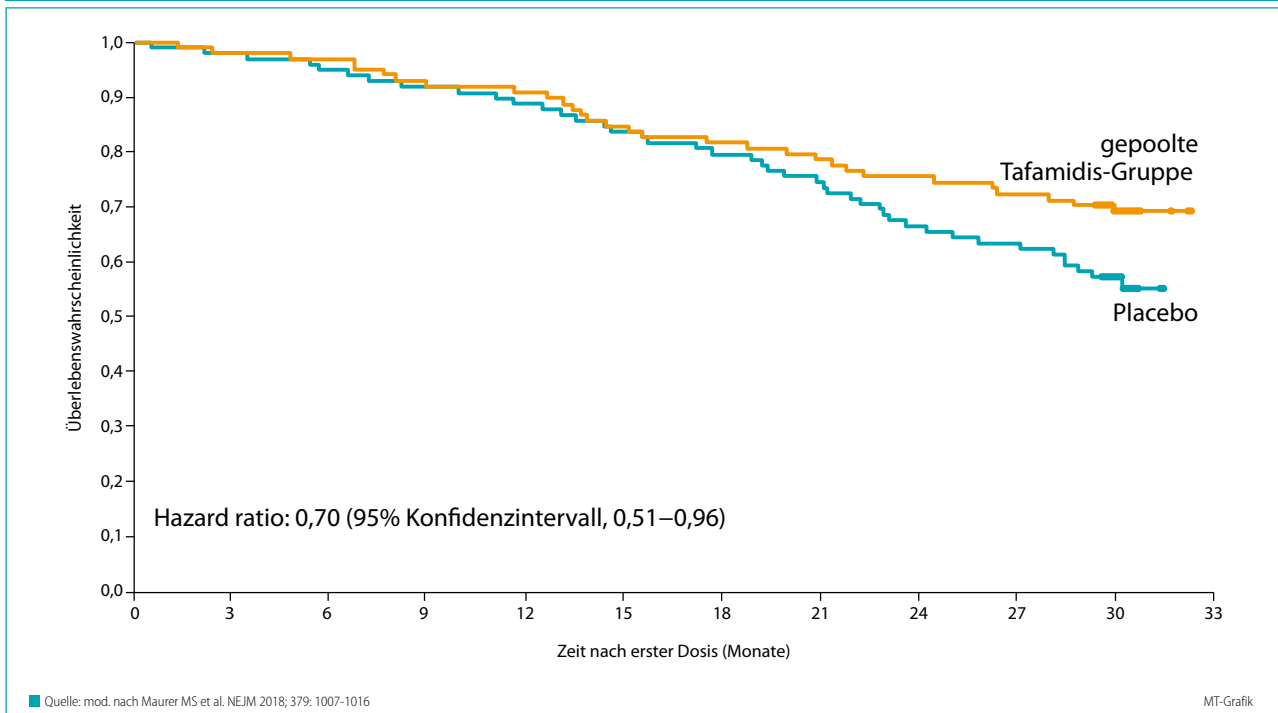
Augen auf bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion

Bei der ATTR-CM sind zu unterscheiden die ATTR-CM vom Wildtyp (wtATTR-CM), die als häufigste Form der ATTR-CM gilt, und die hereditäre Form (hATTR-CM) mit autosomal-dominantem Erbgang.^{4,5} Die wtATTR-CM trifft in erster Linie ältere Menschen (> 65 Jahre) und hier vorwiegend Männer, die hATTR-CM tritt vor allem im mittleren Lebensalter auf. Beide

Formen der ATTR-CM führen zu einer chronisch-progredienten Herzinsuffizienz, häufig mit erhaltener Pumpfunktion, die mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. Patienten mit wtATTR-CM lebten bisher nach Diagnose in Ermangelung einer effektiven kausalen Therapie im Durchschnitt nur noch 3,6 Jahre.⁶

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kann eine Reihe von Alarmsignalen den Verdacht darauf lenken, dass eine ATTR-CM zugrunde liegt (siehe Kasten „Red Flags“). So haben Untersuchungen bei etwa jedem siebten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener

Gesamtmortalität um ein Drittel gesenkt



Die Überlebenskurven von Tafamidis- und Placebo-behandelten Patienten streben ab ca. 18 Monaten immer weiter auseinander.

Per Skelettszintigraphie zur Diagnose

Wenn Echokardiographie und kardi-ales MRT hinreichenden Verdacht auf eine kardiale Amyloidose liefern (konzentrische LV-Verdickung, echoreiche Myokardstruktur, Apical Sparing im longitudinalen Strain), etabliert sich seit einigen Jahren die nicht-invasive Skelettszintigraphie als Diagnostik-verfahren.¹ Der ^{99m}Tc-DPD-Tracer zeichnet sich durch hohe Affinität zu Amyloidfibrillen aus, insbesondere zu TTR-Amyloidfibrillen.¹¹ Bei moderater bis starker Anreicherung des Tracers im Herzen – Perugini-Score



Grad 2 und 3 – zeigt das Szintigramm ein deutliches Signal.¹² Damit ist die ATTR-CM die einzige Amyloidose, die – nach Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie – nicht-invasiv und mit guter Treffsicherheit nachweisbar ist (Spezifität 95,4 %, Sensitivität 92,2 %).¹³ Allerdings kann der Befund in frühen Krankheitsstadien negativ ausfallen. Um zwischen Wildtyp und hereditärer ATTR-CM zu unterscheiden, ist in jedem Fall ein Gentest erforderlich.¹⁴

Foto: Adaptiert mit freundlicher Genehmigung von ASNC© 2019 American Society of Nuclear Cardiology

Ejektionsfraktion (HFpEF) Transthyretin-Amyloid-Ablagerungen im Herzmuskel gezeigt.² Aus diesem Grund sollte der Kardiologe bei Patienten mit Herzinsuffizienz besonders aufmerksam reagieren, wenn

- im Echo eine auf 12 mm oder mehr verdickte Herzwand auffällt (Zu beachten: Eine myokardiale Wandverdickung ist auch bei Patienten mit Aortenklappenstenose nicht automatisch auf das Vitium zurückzuführen),⁷
- der Patient auf die Standardtherapie mit ACE-Hemmern und Betablockern nicht anspricht,
- der Blutdruck sich normalisiert, nachdem zuvor eine behandlungsbedürftige Hypertonie bestand.

Dann sollte eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen, zunächst per Bildgebung (Echokardiographie, Kardio-MRT). Die Skelettszintigraphie hat sich als aussagekräftige Zusatzmethode erwiesen (Kasten oben).

Überzeugende Ergebnisse mit Tafamidis: Zulassungsstudie ATTR-ACT

Ist die Diagnose gestellt, sollte so rasch wie möglich eine effektive Therapie eingeleitet werden, am besten in einem auf Amyloidosen spezialisierten Zentrum. Mit Tafamidis steht ein Wirkstoff zur Verfügung, der an das Transthyretin-Tetramer bindet, es stabilisiert und so Fibrillenbildung verhindert. In der Zulassungsstudie ATTR-ACT ist die Wirksamkeit von Tafamidis auf kardiovaskulär bedingte Hospitalisierungen und Gesamtmortalität ein-drucksvoll gezeigt worden.⁸

Für die placebokontrollierte Studie wurden 441 Patienten mit ATTR-CM (Wildtyp und hereditär) randomisiert. Die Patienten, rund 90 % Männer in einem durchschnittlichen Alter von 74 Jahren, wurden in der Studie entweder mit 80 mg Tafamidis-Meglumin, 20 mg Tafamidis-Meglumin oder Placebo behandelt. Die Patienten erhielten 80 mg Tafamidis-Meglumin in Form von vier Weichkapseln à 20 mg täglich. Inzwischen wurde eine Formulierung mit der freien Säure entwickelt, die ausschließlich für die ATTR-CM zugelassen ist: Die Weichkapseln enthalten 61 mg Tafamidis freie Säure (Vyndaqel® 61 mg), was der in der Studie verwendeten Dosis von 80 mg Tafamidis-Meglumin entspricht. Der Vorteil ist, dass Patienten nun nur eine Kapsel pro Tag einnehmen müssen.⁹

In der über 30 Monate laufenden Studie reduzierte Tafamidis die Gesamtmortalität signifikant um 30 % ($p = 0,0259$) und die kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen um 32 % ($p < 0,001$). Bei der Gesamtmortalität wurde der Unterschied nach 18 Monaten erkennbar, die Kurven strebten anschließend immer weiter auseinander (Abb.).

Nebenwirkungsprofil ist mit Placebo vergleichbar

Bei weiteren Endpunkten ließen sich bereits nach sechs Monaten deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Tafamidis verminderte sowohl die Abnahme der Funktionsfähigkeit, gemessen im Sechs-Minuten-Gehtest, als auch der Lebensqualität (gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Overall Summary KCCQ-OS) signifikant.

Das Sicherheitsprofil von Tafamidis war mit dem von Placebo vergleichbar. Unerwünschte Ereignisse blieben leicht bis mittelschwer und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kamen unter Tafamidis seltener vor als unter Placebo.

Tafamidis: Bei ATTR-CM und ATTR-PN zugelassen

Tafamidis-Meglumin ist in der Dosierung von 20 mg 1 x täglich bereits seit 2011 zur Therapie der ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie (Stadium 1) zugelassen.¹⁰ Mit der Zulassungserweiterung für die ATTR-CM als Tafamidis 61 mg (freie Säure) können nun sowohl die neurologische als auch die kardiologische Manifestation der ATTR-Amyloidose mit dem Transthyretin-Stabilisator behandelt werden.

1. Yilmaz A et al. Kardiologe 2019; 13: 264-291
2. Gonzalez-Lopez E et al. Eur Heart J 2015; 36: 2585-2594
3. Hund E et al. Akt Neurol 2018; 45: 605-616
4. Maurer MS et al. Circulation. 2017; 135: 1357-1377
5. Kristen AV. Internist 2018; 59: 1208-1213
6. Grogan M et al. JACC 2016; 86: 1014-1020
7. Castano A et al. Eur Heart J 2017; 38: 2879-2887
8. Maurer MS et al. NEJM 2018; 379: 1007-1016
9. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg; aktueller Stand
10. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg; aktueller Stand
11. Perugini E et al. JACC 2005; 46: 1076-1084
12. Dorbala S et al. J Nucl Cardiol 2019; 26: 2065-2123
13. Treglia G et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018; 45: 1945-1955
14. Ihne S et al. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 159-166



Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Vyndaqel® 20mg Weichkapseln; Wirkstoff: Tafamidis; **Zusammensetzung; Wirkstoff:** 1 Weichkapsel enth. 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin (entsprechend 12,2 mg Tafamidis). **Sonst. Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser; Kapselinhalt: Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbat 80 (E 433); Drucktinte (Opacode purpur): Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Behandl. d. Transthyretin-Amyloidose b. erw. Pat. m. symptomat. Polyneuropathie im Stadium 1, um d. Einschränkung d. periph. neurol. Funktionsfähigk. zu verzögern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Harnwegsinfekt, Vaginalinfekt; Diarrhoe, Oberbauchschm. **Warnhinweise:** Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Februar 2020. b-0v8vyn-wk-20

Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln; Wirkstoff: Tafamidis; **Zusammensetzung; Wirkstoff:** 1 Weichkapsel enth. 61 mg mikronisiertes Tafamidis. **Sonst. Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), gereinigtes Wasser; Kapselinhalt: Macrogol 400 (E 1521), Polysorbat 20 (E 432), Povidon (K 90), Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321); Drucktinte (Opacode weiß): Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Titandioxid (E 171), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Behandl. d. Wildtyp- od. hereditären Transthyretin-Amyloidose b. Erw. m. Kardiomyopathie (ATTR-CM). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** D. folgenden unerwünschten Ereign. wurden im Vergleich zu Placebo häufiger b. Pat., d. m. 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt wurden, berichtet: Flatulenz (8 Pat. [4,5 %] gegenüber 3 Pat. [1,7 %]) u. Anstieg im Leberfunktionstest (6 Pat. [3,4 %] gegenüber 2 Pat. [1,1 %]). E. kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt. **Warnhinweise:** Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Februar 2020. www.pfizerpro.de b-0v1vyn-wk-61