

Kardiologie 2020 · 14:46–50

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00377-1>

Online publiziert: 14. Februar 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

N. Frey^{1,2} · J. Bauersachs³ · F. v. Knobelsdorff⁴ · F. Bönner⁵ · A. Yilmaz⁶¹ Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland² Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland³ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland⁴ Klinik für Innere Medizin – Kardiologie, Akademisches Lehrkrankenhaus Agatharied, Ludwig-Maximilians-Universität München, Agatharied, Deutschland⁵ Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland⁶ Sektion für Herzbildgebung, Klinik für Kardiologie I, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Kommentierungen zum Positionspapier der DGK

Erwiderung

Zum Leserbrief von Bengel FM, Burchert W, Dörr R, Hacker M, Kaufmann P, Rischpler C, Schäfer W, Schäfers M, Silber S, Zimmermann R, Buechel RR (2020) Der Unterschied zwischen „Position“ und „Konsensus“. <https://doi.org/10.1007/s12181-019-00375-y>

Originalbeitrag: Yilmaz A, Bauersachs J, Kindermann I, Klingel K, Knebel F, Meder B, Mombach C, Nagel E, Schulze-Bahr E, aus dem Siepen F, Frey N (2019) Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose. *Kardiologie* 13:264–291. <https://doi.org/10.1007/s12181-019-00344-5>

Wir danken den Kollegen um Prof. F. Bengel und Prof. R. Büchel, welche die deutschsprachigen Fachgesellschaften für Nuklearmedizin sowie die Arbeitsgruppe 20 der DGK repräsentieren, für die engagierte Diskussion. Wir möchten vorab darauf aufmerksam machen, dass ein Teil der angesprochenen Diskrepanzen durch die zeitlich auseinanderliegende Bearbeitung der Autorengruppen zustande kam. Aktuelle Veröffentlichungen – wie das angesprochene internationale Konsensusdokument – werden deswegen erst bei Updates Berücksichtigung finden können. So ist bereits in ca. 2 Jahren ein Update des vorliegenden Positionspapiers vorgesehen, zu dem auch Vertreter der Arbeitsgruppe Nuklearmedizin eingeladen werden.

Insgesamt zeigt der postulierte Algorithmus aus *Der Kardiologie* [1] auf S. 280,

dass nur durch die gezielte Kombination aller Modalitäten und Parameter der nichtinvasiven Bildgebung (inklusive der Szintigraphie) und Blut- und Urinuntersuchung (Immundefixation + Bestimmung freier Leichtketten) ein optimaler Patientenpfad zur Diagnostik der kardialen Amyloidose entsteht. Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) war bereits im Algorithmus der European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) neben der Echokardiographie und der Szintigraphie installiert [2]. Durch die modernen CMR-basierten Mapping-Verfahren besteht bereits eine große diagnostische und prognostische Sicherheit für die Patienten, und somit kann vielen Patienten eine zusätzliche Strahlenexposition durch nuklearmedizinische Verfahren erspart bleiben. Grundsätzlich bleiben aber die nuklearmedizinischen Verfahren im diagnostischen Pfad erhalten und behalten ihren im Positionspapier erwähnten Stellenwert.

Die Empfehlungen der EACVI basierten auf Studien vor dem Jahr 2017. Erst danach sind Studien veröffentlicht worden, die durch Hinzunahme von parametrischen Verfahren, insbesondere extrazelluläres Volumen (ECV) und T1/T2-Mapping, eine signifikante Steigerung der diagnostischen und prognostischen Bedeutung der CMR-Untersuchung zeigten [3–6]. Es konnte zudem überzeugend gezeigt werden, dass

die Veränderung des ECV-Parameters begleitet wurde von graduellen funktionellen Veränderungen (TAPSE, „stroke volume index“ [SVi]), die einen klaren Zusammenhang zwischen Bindegewebsveränderungen und Veränderungen des Extrazellulärvolumens im Verlauf der Erkrankung bzw. an einem bestimmten Zeitpunkt nahelegen; Parameter, die in jedem CMR/transthorakalem Echo (TTE) gleichzeitig miterhoben werden können.

Klassifizierung der Amyloidose durch „Uptake“-Differenz

Hier wird postuliert, dass entsprechend der ATTR-ACT-Studie die spezifische Unterscheidung der kardialen Manifestation beider relevanten Amyloidoseentitäten (AL und ATTR) durch die Skelettszintigraphie in Kombination mit einem Bluttest (monoklonale Gammopathie) moderne Behandlungen (Tafamidis mit Jahrestherapiekosten bis 200.000 €) rechtfertigen kann. Die Knochenzintigraphie zeigt bei der kardialen Amyloidose eine kardiale Affinität des Radionuklids. Diese Affinität ist bei der ATTR-Amyloidose höher als bei der AL-Amyloidose (z. B. ausgedrückt als Verhältnis zwischen Herz und kontralateraler Lungenhälfte, H/CL-Ratio), sodass eine Subtypendifferenzierung möglich erscheint.

Hierzu ist zu sagen, dass dieser Zusammenhang in Bezug auf die konkrete Arbeit aus dem *New England Journal of Medicine* korrekt dargestellt wird, jedoch kein Beweis der grundsätzlichen Überlegenheit nuklearmedizinischer Verfahren in der Fähigkeit zur Diskriminierung ist. Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Extrazellulärvolumen gemessen durch die CMR-Marker ECV und T2 und der semiquantitativen Gradierung der ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic-Aufnahme [3–5]. Erstgenannte Arbeit zeigt sogar eine höhere Trennschärfe als die ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic-Aufnahme ([3], Abb. 4). Darüber hinaus stieg natürlich die diagnostische Aussagekraft und Trennschärfe der CMR-Marker ECV und T2 noch weiter an, wenn weitere Parameter wie Messung der Leichtketten, die hochspezifisch ist, hinzugenommen würden und dadurch eine ausreichende Diskriminierung beider Amyloidoseentitäten mittels ECV erwarten lassen [7]. Dabei sind andere klinische Faktoren wie das typische Alter, Geschlecht und extrakardiale Manifestationen (Karpaltunnel oder Makroglossie) noch gar nicht in Betracht gezogen. Die zitierte Arbeit zum diagnostischen Vergleich von CMR und Skelettszintigraphie [8] verwendet nicht ausreichend die modernen CMR-Verfahren und ist somit nicht geeignet, in diesem Zusammenhang zitiert zu werden. Die Endomyokardbiopsie bleibt der Goldstandard zur definitiven Klärung der Amyloidität, auch wenn sie z. B. bei klaren Befunden der Herz-bildgebenden Verfahren plus Bestimmung Immunfixation/Leichtketten im Serum nicht immer zwingend zur Diagnose einer kardialen Amyloidose durchgeführt werden muss.

Myokardmasse

Es wird als Antwort auf die methodischen Schwächen der Amyloiddifferenzierung angemerkt, dass szintigraphische Verfahren planar und nicht tomographisch sind und insofern der Kritikpunkt einer Referenzierung auf die Masse nicht notwendig sei.

Bezugnehmend auf die benannte Studie aus dem Jahr 2013 [9] bleibt hier allerdings weiterhin der Kritikpunkt bestehen, dass durch die signifikant größere Myokardmasse bei der ATTR-Amyloidose die Wahrscheinlichkeit der nuklearmedizinischen Traceraufnahme (Mechanismus unbekannt) in einem gegebenen Volumen größer ist als bei den kleineren Myokardmassen der AL-Amyloidose. Somit ist dieser Aspekt noch nicht hinreichend geklärt.

Strahlenexposition und effektive Dosis nuklearmedizinischer Verfahren

Es wird auf die Bedeutung der geringen Strahlenexposition vor dem Hintergrund der ernstesten Krankheitsprognose sowie Angaben zur mittleren Untersuchungsdosis laut Herstellerangaben hingewiesen.

Diese Aspekte sind in gewisser Hinsicht nachvollziehbar, wobei grundsätzlich – Gleichwertigkeit vorausgesetzt – Untersuchungsverfahren ohne Verwendung ionisierender Strahlen vorzuziehen sind. Jedoch ist der Kommentar, dass es auch vergleichbare Untersuchungsrisiken bei der Anwendung von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln gäbe (vor dem Hintergrund der erhöhten Inzidenz von Niereninsuffizienz bei Amyloidose) nicht zutreffend. Nur linear aufgebaute Gd-Verbindungen sind bei einer GFR <30 ml/h kontraindiziert.

Prognostische Wertigkeit szintigraphischer Verfahren

Es wird bemängelt, dass die Wertigkeit nuklearmedizinischer Verfahren zur Bestimmung der Prognose bei Patienten mit kardialer Amyloidose nicht ausreichend gewürdigt wurde, und auf die entsprechende Literatur verwiesen (u. a. [10]).

Hier sollte beachtet werden, dass im Supplement des Positionspapiers eine ausführliche Diskussion der relevanten Arbeiten erfolgte (u. a. auch [10]). Die entsprechenden Arbeiten zeigen grundsätzlich die Wertigkeit einer nichtinvasiven Bildgebung für die Prognose des Patienten. Jedoch deuten die aktuellen Arbeiten (u. a. [5]) auf eine Überlegen-

heit von CMR mit ECV-Bestimmung im Vergleich zu nuklearmedizinischen Verfahren für Diskriminierung und Prognose hin.

Die Kernarbeit zur Wertigkeit nuklearmedizinischer Verfahren [11], die in das erwähnte Konsensdokument [12] unverändert inklusive Abb. 1:1 übernommen wurde, ist methodisch insofern problematisch, als sie einerseits 281 Patienten mit Verdacht auf kardiale Amyloidose in TTE oder CMR, jedoch ohne extrakardialen Nachweis von vornherein von der Auswertung ausblendet und andererseits Patienten mit einem DPD-Score von I in der Endanalyse ebenfalls unberücksichtigt lässt. Der im DGK-Positionspapier skizzierte Algorithmus verfolgt hingegen einen ganzheitlichen und umfassenden Ansatz unter abwägender Berücksichtigung der individuellen Patientenbesonderheiten und der vor Ort verfügbaren Expertise in puncto nichtinvasiver Diagnostik.

Vergütungssituation in Deutschland

Es wird angemerkt, dass die ambulante Abrechnung der Szintigraphie als Kasernenleistung im Gegensatz zum CMR flächendeckend möglich ist.

Dieser Aspekt ist prinzipiell zutreffend, spiegelt aber nur den gegenwärtigen Stand der Empfehlungen wider, an dem sich das Vergütungssystem orientiert. Es müssen aus unserer Sicht im Sinne der Patienten Anstrengungen unternommen werden, dies zu ändern.

Grundsätzlich sollten Patienten mit dem epidemiologisch zwar nicht häufigen, aber an Zahl (möglicherweise wegen besserer und einfacherer Diagnostik) ansteigenden Krankheitsbild der Amyloidose an Spezialambulanzen/Uni-Kliniken in Zusammenarbeit mit dem ambulanten Sektor versorgt werden. Für die Unikliniken gelten z. B. die Großgeräteaushäufungen und somit besteht durchaus eine Abrechenbarkeit für das CMR.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. N. Frey

Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Kiel, Deutschland
norbert.frey@uksh.de

Interessenkonflikt. N. Frey, J. Bauersachs, F. v. Knobelsdorff, F. Böner und A. Yilmaz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Yilmaz A, Bauersachs J, Kindermann I, Klingel K, Knebel F, Meder B et al (2019) Diagnostik und Therapie der kardialen Amyloidose. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Kardiologie* 13:264–291
2. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio ALP, Cardim N, Charron P, Cosyns B et al (2017) Multimodality imaging in restrictive Cardiomyopathies: an EACVI expert consensus document in collaboration with the “working group on myocardial and pericardial diseases” of the European society of cardiology endorsed by the Indian academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18:1090–1121
3. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, Kotecha T, Francis R, Hutt DF, Rezk T, Rosmini S, Quarta CC, Whelan CJ, Kellman P, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M (2017) Magnetic resonance in Transthyretin cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 70(4):466–477
4. Kotecha T, Martinez-Naharro A, Treibel TA, Francis R, Nordin S, Abdel-Gadir A, Knight DS, Zumbo G, Rosmini S, Maestrini V, Bulluck H, Rakhit RD, Wechalekar AD, Gilbertson J, Sheppard MN, Kellman P, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M (2018) Myocardial edema and prognosis in Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 71(25):2919–2931
5. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, Boldrini M, Rezk T, Quarta C et al (2019) Native T1 and extracellular volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 12:810–819
6. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Kotecha T, Francis R, Rezk T, Quarta CC, Whelan CJ, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Gillmore JD, Moon JC, Hawkins PN, Fontana M (2019) Cardiac structural and functional consequences of Amyloid deposition by cardiac magnetic resonance and Echocardiography and their prognostic roles. *JACC Cardiovasc Imaging* 12(5):823–833
7. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S (2016) AL (light-chain) cardiac Amyloidosis. A review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol* 68(12):1323–1341
8. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P (2019) Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure* 6:1041–1051
9. Bokhari S, Castano A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS (2013) (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial

and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 6:195–201

10. Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R et al (2016) Multicenter study of planar technetium 99m Pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol* 1:880–889
11. Maceira AM, Joshi J, Kumar Prasad S, Moon JC, Perugini E, Harding I, Noelle Sheppard M, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ (2016) Cardiovascular magnetic resonance in cardiac Amyloidosis. *Circulation* 133(24):2404–2412
12. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA et al (2019) ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for Multimodality imaging in cardiac Amyloidosis: part 2 of 2-diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Card Fail* 25:854–865. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.08.002>

Künstliche Intelligenz soll in Proteinstrukturen blicken

Karlsruher Forscher haben eine neue Methode entwickelt, um Kontakte in Proteinen mittels Künstlicher Intelligenz vorhersagen zu können.

Die Form von Proteinen auch ohne aufwendige Experimente festzustellen, haben sich Forscher des Steinbuch Centre for Computing (SCC), dem Rechenzentrum des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT), zum Ziel gesetzt. Dafür haben sie zunächst Datenbanken für Proteinsequenzen durchkämmt und gleiche Proteine unterschiedlicher Spezies verglichen. Das Team hat nun einer Künstlichen Intelligenz (KI) beigebracht, welche Kopplungen in bekannten Proteinsequenzen evolutionär erfolgreich waren. Erwartet wird, dass das System so auch Rückschlüsse auf den Aufbau unbekannter Proteinsequenzen ziehen kann.

Übersetzungsprogramm eingesetzt

Aktuell werden dafür vor allem Methoden aus der Bildverarbeitung eingesetzt, so die Forscher. Solche neuronalen Netzwerke könnten Muster gut erkennen. Bei der Proteinstruktur spielten aber besonders jene Kontakte von Proteinteilen eine Rolle, die besonders weit auseinander liegen, weil sie beim Falten einen stärkeren Einfluss auf die Form haben als solche, die nahe beieinander liegen. Daher werde stattdessen ein Ansatz aus der automatisierten Sprachübersetzung verfolgt. Dabei werden die Aminosäureketten als Sätze betrachtet, die in eine andere Sprache übersetzt werden. Sogenannte „Self-Attention Neural Networks“ kommen in populären Übersetzungsprogrammen zum Einsatz. Sie können erkennen, welche Teile des Satzes miteinander in Beziehung stehen oder – im Proteinkontext – welche Aminosäuren miteinander einen Kontakt bilden.

**Quelle: Karlsruher Institut für Technologie
www.sek.kit.edu/presse.php**