



ASNC UND EANM KARDIALE AMYLOIDOSE LEITFADEN FÜR DIE PRAXIS

^{99m}Techne-
tium-
3,3-Diphosphono-
1,2-Propanodicarboxylsäure (DPD)
und ^{99m}Techne-
tium-
Hydroxymethylendiphosphonat
(HMDP) Bildgebung bei der
Transthyretin-assoziierten
kardialen Amyloidose



Deutsche Gesellschaft
für Nuklearmedizin e.V.

^{99m}Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylsäure (DPD) und ^{99m}Tc-Hydroxymethyldiphosphonat (HMDP) Bildgebung bei der Transthyretin-assoziierten kardialen Amyloidose

ÜBERBLICK

Der Zweck dieses Dokuments ist die Identifizierung von kritischen Punkten bei der Durchführung der ^{99m}Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylsäure (^{99m}Tc-DPD) oder ^{99m}Tc-Hydroxymethyldiphosphonat (^{99m}Tc-HMDP) Szintigraphie zur Bewertung der Transthyretin-assoziierten Amyloid-Kardiomyopathie (ATTR).

HINTERGRUND

- Die Mehrheit der an kardialer Amyloidose Erkrankten weist myokardiale Amyloidablagerungen auf, die aus falsch gefalteten Leichtketten- (AL) oder Transthyretin- (TTR) Proteinen gebildet werden. Die Diagnose der Amyloidose und die Unterscheidung zwischen den einzelnen Subtypen ist wichtig für die Prognose, Therapie und genetische Beratung.
- Die kardiale ATTR-Amyloidose, auf welche dieses Dokument den Schwerpunkt legt, ist eine unterdiagnostizierte Ursache der Herzinsuffizienz.
- Amyloid aus Wildtyp-TTR führt zu einer restriktiven Kardiomyopathie, die am häufigsten bei Männern im Alter von Ende 60 bis Anfang 70 Jahren auftritt, gelegentlich aber auch bei Patienten von Anfang 60 Jahren oder jünger. Obwohl fast jeder vierte Mann im Alter von über 80 Jahren bei der Autopsie TTR-bedingte Amyloidablagerungen im Myokard aufweist, bleibt deren klinische Bedeutung unbekannt. Im Allgemeinen tritt die klinische Manifestation einer Herzinsuffizienz auf, wenn sich so viel Amyloid abgelagert hat, dass eine signifikante linksventrikuläre (LV) Wandverdickung besteht.(1)
- Etwa 3 % bis 4 % der US-Afroamerikaner weisen eine gemeinsame erbliche Mutation des TTR-Gens auf (Val142Ile, früher bekannt als Val122Ile). Diese Mutation kann auch in Europa vorkommen und führt bei einer kleinen Anzahl von Betroffenen zu einer ausgeprägten restriktiven Kardiomyopathie, kann aber bei einem größeren Anteil zu Symptomen einer Herzinsuffizienz führen.(1)
- Ein Verdacht auf kardiale Amyloidose besteht bei Personen mit Herzinsuffizienz und verdickten Ventrikeln mit diastolischer Dysfunktion ab Grad 2 in der Echokardiographie, sowie bei Patienten mit einem „Apical-Sparing“-Muster im linksventrikulären globalen longitudinalen Strain, oder typischen Befunden bei einer kardialen Magnetresonanztomographie (CMR; diffuses Late Gadolinium Enhancement, Zunahme des extrazellulären Volumens (ECV) oder charakteristische T1-Relaxationszeiten).

- In der Vergangenheit erforderte die Diagnose der kardialen Amyloidose eine endomyokardiale Biopsie und Typisierung der Amyloidfibrillen. Diese Vorgehensweise ist heute seltener, da eine nicht-invasive bildgebende Diagnostik mithilfe von ^{99m}Tc-markierten Tracern zur Knochendarstellung als Alternative nutzbar ist. ^{99m}Tc-markierte Tracer zur Knochenstoffwechselfarbstoffdarstellung, wie beispielsweise ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-HMDP und ^{99m}Tc-Pyrophosphat (PYP) (2,3,4) haben in mehreren Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der kardialen ATTR-Amyloidose gezeigt.
- Neuere Studien zeigen den Wert von DPD, HMDP und PYP bei der Diagnose der kardialen ATTR und der Differenzierung von der AL-Amyloidose. (4)
- Während Echokardiographie und CMR kardiale Amyloidosen erkennen und diagnostizieren können, ist die ^{99m}Tc-DPD-, HMDP- oder PYP-Bildgebung die einzige nicht-invasive Methode, die die kardiale Amyloidose vom Typ ATTR mit so hoher Spezifität erkennt, dass unnötige endomyokardiale Biopsien vermieden werden können und das Patientenmanagement effizient gesteuert werden kann. (5)
- Die folgenden Durchführungshinweise fokussieren sich auf die Verwendung von ^{99m}Tc-DPD und HMDP bei der kardialen Amyloidose-Szintigraphie da diese Tracer hauptsächlich außerhalb der Vereinigten Staaten verwendet werden, während ^{99m}Tc-PYP vorwiegend in den Vereinigten Staaten verwendet wird.

PATIENTENAUSWAHL

Patienten mit einem klinischen Verdacht auf eine kardiale ATTR-Amyloidose; zu diesen zählen u.a. unten aufgezählte Personengruppen (gemäß Konsensusempfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften (6)):

- Patienten im Alter von >60 Jahren, die an einer Herzinsuffizienz mit relativ gut erhaltener systolischer Pumpfunktion (sog. Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF, auch diastolische Herzinsuffizienz) und ungeklärter Zunahme der LV-Wanddicke (>12 mm) leiden;
- Patienten westafrikanischer Abstammung im Alter von >60 Jahren mit ansonsten ungeklärter Herzinsuffizienz oder erhöhter LV-Wanddicke (>12 mm);
- Patienten, insbesondere >60 Jahre, mit klinischen Merkmalen im Zusammenhang mit Amyloidose, wie bilaterales Karpaltunnelsyndrom, Low-Flow Low-Gradient-Aortenstenose, ungeklärte sensomotorische Neuropathie, andauernde Vorhoffarrhythmien, atrioventrikulärer (AV)-Block zweiten Grades und Diskordanz zwischen EKG-Voltage und LV-Wanddicke ohne typische Risikofaktoren;
- Echo- oder CMR-Merkmale einer kardialen Amyloidose in einem klinischen Zusammenhang, der auf ATTR hinweist;
- Patienten mit ATTR-Neuropathie und
- Patienten, die positiv auf eine bekannte TTR-Genmutation getestet wurden.

GEEIGNETE RADIOTRACER

- ^{99m}Tc -DPD und HMDP können unter Verwendung handelsüblicher Kits zubereitet werden.
- Die Kits werden in einer Ampulle geliefert, die das Bisphosphonat, ein zinnhaltiges Reduktionsmittel und andere Hilfsstoffe in Pulverform enthält, und somit zur Markierung vorbereitet ist. Diese Kits sind zur Untersuchung des Knochenstoffwechsels (z.B. zur Suche von Knochenmetastasen, bei infektiösen Skeletterkrankungen wie Osteomyelitis, bei Prothesenlockerungen) zugelassen. (Siehe entsprechende Beipackzettel für Informationen zur Rekonstitution von ^{99m}Tc -DPD und HMDP).
- Die effektive Gesamtkörperdosis einer injizierten Aktivität von 500 MBq ^{99m}Tc -DPD oder HMDP liegt bei ca. 3 mSv.
- Obwohl es keine größeren Studien gibt, die die Tracer direkt miteinander vergleichen, gelten die Grundsätze in diesem Dokument gleichermaßen für die ^{99m}Tc -DPD, ^{99m}Tc -HMDP und ^{99m}Tc -PYP Szintigraphie.

PATIENTENVORBEREITUNG

- Es ist keine spezielle Patientenvorbereitung erforderlich.

DURCHFÜHRUNG DER SZINTIGRAPHIE

- Häufig verwendete Parameter bei der Szintigraphie für die ^{99m}Tc -DPD- oder HMDP-Szintigraphie sind in **Tabelle 1** entsprechend der Empfehlungen der ASNC bzw. der verschiedenen Fachgesellschaften dargestellt. (7) Die Szintigraphie kann an lokale Gegebenheiten wie Besonderheiten des verwendeten Kamerasystems bzw. besondere Fachkenntnisse angepasst werden.
- Ganzkörper-Planar- und Thorax-/Herz-SPECT-Bilder werden etwa zwei bis drei Stunden nach der Injektion von ^{99m}Tc -DPD oder HMDP unter Verwendung der in **Tabelle 1** aufgeführten Parameter aufgenommen.
- Die planare Bildgebung ist hilfreich für die visuelle Interpretation, insbesondere bei einem unauffälligen Befund. Bei einem positiven Befund wird sie für die Quantifizierung des Grades der myokardialen Anreicherung (siehe BILDINTERPRETATION) durch visuellen Vergleich mit der Traceranreicherung in den Rippen herangezogen.
- SPECT-Bildgebung ist bei allen Fällen mit positiver planarer Szintigraphie erforderlich, um
 - eine Fehlinterpretation aufgrund einer Projektion von Knochenanreicherungen auf das Herz zu vermeiden;
 - Blutpoolaktivität und Myokardanreicherung zu unterscheiden (3);
 - die regionale Traceranreicherung im Myokard von ^{99m}Tc -DPD oder HMDP zu beurteilen;
 - eine ^{99m}Tc -DPD oder -HMDP-Anreicherung im Ventrikelseptum (häufig beteiligt bei einer Amyloidose) zu erkennen und
 - den Grad der Myokardanreicherung im Vergleich zur Rippenanreicherung zu quantifizieren.

- Die planare Ganzkörper-Bildgebung kann hilfreich sein, um die Aufnahme von ^{99m}Tc -DPD oder HMDP im Schulter- und Hüftgürtel zu identifizieren (ein spezifisches Zeichen einer systemischen ATTR-Amyloidose)(6) und um eine verminderte Anreicherung in den Extremitäten zu identifizieren, was ein Zeichen einer systemischen ATTR-Amyloidose sein kann.
- Der Wert der ^{99m}Tc -DPD- oder HMDP-Bildgebung mit den neueren „herzspezifischen“ SPECT-Kameras bedarf weiterer Validierung (da diese Systeme nicht in der Lage sind, Knochen- und Lungen- ^{99m}Tc -DPD oder HMDP-Anreicherungen exakt darzustellen; siehe Abschnitt **Bildinterpretation**).

Tabelle 1. Bildgebungsparameter für die kardiale ^{99m}Tc -DPD/HMDP Szintigraphie

Bildgebungsverfahren	Parameter
Patientenvorbereitung	Keine besondere Vorbereitung. Kein Fasten erforderlich.
Scan	Ruhe-Scan
Aktivität von ^{99m}Tc -DPD oder HMDP	500-700 MBq (abhängig davon ob eine maligne Vorerkrankung besteht) intravenös
Zeit zwischen Injektion und Erfassung	Empfohlen: etwa 2 bis 3 Stunden, SPECT und planar
Bildgebungsparameter	
Bildausschnitt	Empfohlen: Herz bzw. Thorax; optional: Ganzkörper planar
Akquisitionsart	Empfohlen: Thorax planar oder Thorax/Herz SPECT Erforderlich: Herz/Thorax SPECT, wenn planar positiv Optional: Planare Ganzkörper-Bildgebung
Lagerung	Rückenlage
Energiefenster	140 keV, 15-20 %
Kollimatoren	LEHR (low energy, high resolution)
Matrix	Planar: 256 x 256, mindestens erforderlich 64 x 64. SPECT: 128 x 128, mindestens erforderlich 64 x 64.
Pixelgröße	3,5-6,5 mm
Spezifische Parameter für planare Bildgebung	
Anzahl Projektionen*	Thorax: Anterior und lateral Ganzkörper: Von Kopf bis Fuß
Detektorkonfiguration	90 Grad
Bilddauer	Countzahl 750.000 oder Vorschub 20 cm pro Minute
Vergrößerung	1,46

Spezifische Parameter SPECT Bildgebung	
Winkelbereich	Empfohlen: 180 Grad; Optional: 360 Grad
Detektorkonfiguration	Empfohlen 90 Grad; Optional 180 Grad
EKG-Gating	Aus; Nicht erforderlich
Anzahl Ansichten/Detektor	40
Zeit je Projektion	30 Sekunden je Projektion
Vergrößerung	1.0

*Anteriore und laterale Projektionen können zeitgleich mithilfe einer 90-Grad-Detektorkonfiguration erstellt werden; laterale planare Projektionen oder SPECT-Aufnahmen können helfen, die Anreicherung des Sternums von der des Myokards zu unterscheiden.

BILDINTERPRETATION

- Die anterioren und lateralen planaren Projektionen sowie die rekonstruierten SPECT-Aufnahmen werden mit üblicher, kommerziell verfügbarer Software in standardmäßigen kardialen Bildebenen überprüft.
- Myokardiale ^{99m}Tc -DPD- und HMDP-Anreicherungsmuster werden als nicht vorhanden, fokal, diffus oder fokal auf diffus kategorisiert.

Quantifizierung der Myokard-Anreicherung von ^{99m}Tc -DPD und HMDP

Semi-quantitativ: visueller Vergleich mit Anreicherung in Knochen (Rippen) ca. 2 - 3 Stunden p.i.

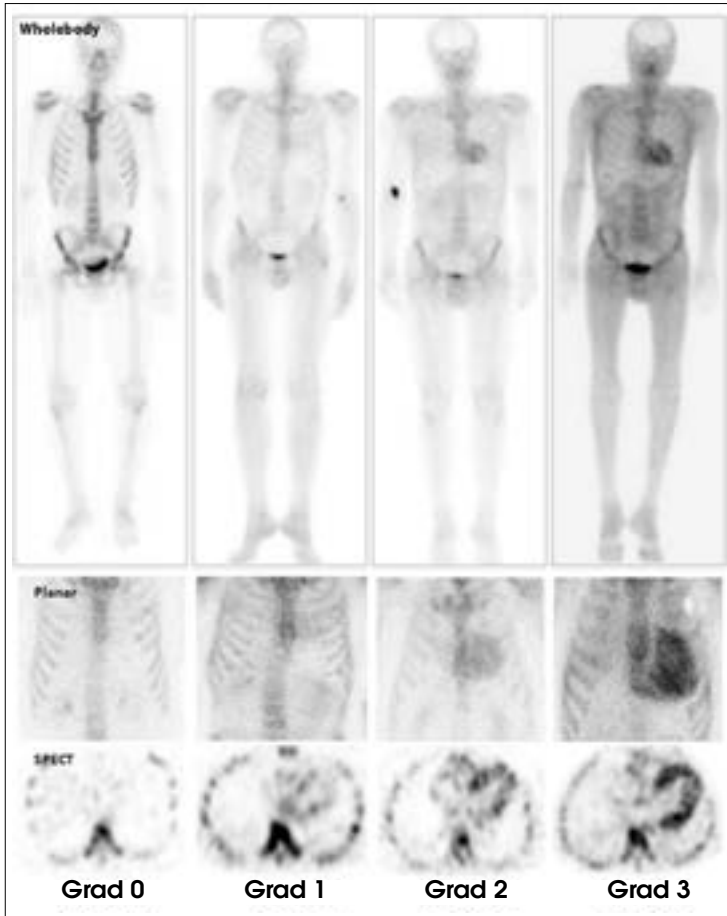
Die kardiale Anreicherung von ^{99m}Tc -DPD und HMDP wird mit einem semi-quantitativen visuellen Scoring-Verfahren in Relation zur Anreicherung durch Knochen (Rippen) bewertet (**Tabelle 2 und Abbildung 1**). Basierend auf zuvor veröffentlichten Ergebnissen werden Werte des visuell erfassten "Perugini-Scores" von größer oder gleich 2 aus planaren (2, 3) oder SPECT-Bildern bei 3 Stunden p.i.(6) als ATTR-positiv und Werte von kleiner als 2 als ATTR-negativ eingestuft.

Während Grad 2 oder 3 stark auf eine ATTR-Amyloidose hinweist, kann bei der AL-Amyloidose mitunter jeder Grad der ^{99m}Tc -DPD und -HMDP Anreicherung beobachtet werden. Daher sollten ^{99m}Tc -DPD und -HMDP Szintigraphie immer in Verbindung mit Serum- und Urinimmunofixierungs- und serumfreien Leichtketten-Assays interpretiert werden, um eine AL-Amyloidose auszuschließen.

Tabelle 2. Semi-quantitatives visuelles Grading der Myokardanreicherung von ^{99m}Tc -DPD/HMDP im Vergleich mit Knochen- (Rippen) Anreicherung

Grad	Anreicherung von DPD/HMDP im Myokard
Grad 0	Keine Anreicherung und normale Rippenaufnahme
Grad 1	Anreicherung geringer als Rippenaufnahme
Grad 2	Anreicherung gleich Rippenaufnahme
Grad 3	Anreicherung höher als Rippenaufnahme mit niedriger / fehlender Rippenaufnahme

Abbildung 1. Grading der Myokardanreicherung von ^{99m}Tc -DPD/HMDP



Visuelle Bewertungsskala für die kardiale Anreicherung bei Ganzkörper- (oben) und Thorax- (Mitte) Planaraufnahmen und Thorax-SPECT (unten) Aufnahmen (von links nach rechts: Grad 0, 1, 2 und 3).

BEFUNDBERICHT

Der Befundbericht sollte gemäß der Richtlinien der ASNC/EANM verfasst werden und nachfolgende Elemente enthalten.

Tabelle 3. Richtlinie für die Befunderstellung bei der DPD/HMDP Szintigraphie des Myokards

Parameter	Elemente
Demographie	Patientenname, Alter, Geschlecht, Grund für die Untersuchung, Datum der Untersuchung, vorangegangene Bildgebungsverfahren, Biopsieergebnisse falls verfügbar (erforderlich)
Methoden	Bildgebungstechnik, Aktivität und Ort der intravenösen Verabreichung, Intervall zwischen Injektion und Scan, Scantechnik (planar und SPECT) (erforderlich)
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Bildqualität • Visuelle Scan-Interpretation (erforderlich) • Semi-quantitative Interpretation in Relation zur Rippenanreicherung (erforderlich)
Zusätzliche Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfung der Ganzkörper-Planaraufnahmen, sofern durchgeführt • Interpretieren Sie das zur Schwächungskorrektur erstellte CT hinsichtlich Zufalls- oder Nebenbefunden (z.B. Lungenläsionen), sofern ein SPECT/CT-Scanner verwendet wurde
Schlussfolgerungen	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eine zusammenfassende Interpretation der Untersuchungsergebnisse in Kategorien hinsichtlich einer kardialen ATTR-Amyloidose beinhaltet: <ol style="list-style-type: none"> 1) Nicht auf eine ATTR-Amyloidose hinweisend; 2) Stark auf eine ATTR-Amyloidose hinweisend oder 3) Unbestimmt <ol style="list-style-type: none"> a. Kein Hinweis: Ein semiquantitativer visueller Score von 0 b. Deutlicher Hinweis: Ein semiquantitativer visueller Score von 2 oder 3 c. Nicht eindeutig: Ein semiquantitativer visueller Score von 1 2. Interpretation der Ergebnisse im Kontext anderer Untersuchungsergebnisse: <ol style="list-style-type: none"> a. Es ist wichtig, eine monoklonale Gammopathie mittels Serum- und Urin-Immunofixierung und Freileichtketten-Serum-Assay bei allen Patienten mit Verdacht auf Amyloidose unabhängig von den Szintigraphieergebnissen auszuschließen. b. Wenn Echo/CMR stark positiv sind und ^{99m}Tc-DPD/HMDP negativ oder nicht eindeutig, sollte eine weitere Abklärung einschließlich einer endomyokardialen Biopsie erwogen werden. c. Anmerkung: nicht eindeutige oder sogar positive Untersuchungsergebnisse könnten eine AL-Amyloidose oder ein Frühstadium einer ATTR-Amyloidose darstellen.

REFERENZEN:

- (1) Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012;126:1286-300.
- (2) Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1076-84.
- (3) Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, Hazenberg BPC, Erba PA, Giubbini R, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(11):1945-1955.
- (4) Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-12.
- (5) Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1289-98.
- (6) Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. 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 Nucl Cardiol* 2019. doi: 10.1007/s12350-019-01761-5.
- (7) Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/ AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—Evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6.

Die ASNC dankt den folgende Mitgliedern für ihre Beiträge zu diesem Dokument:

Verfassergruppe:

Sharmila Dorbala, MD, MPH (Vorsitz)
Sabahat Bokhari, MD
Andor W.J.M. Glaudemans, MD, PhD
Edward Miller, MD, PhD
Renee Bullock-Palmer, MD
Riemer H.J.A. Slart, MD, PhD
Prem Soman, MD, PhD
Randall Thompson, MD
Hein J. Verberne, MD, PhD

Rezensenten:

Wael AlJaroudi, MD
Andrew Einstein, MD, PhD
Olivier Gheysens, MD, PhD
Fabien Hyafil, MD, PhD

Vertreter der DGN bei der deutschen Übersetzung:

Frank M. Bengel, MD
Christoph Rischpler, MD

Versionshistorie:

Erstausgabe: September 2019

Adaptiert aus ASNC 99mTechnetium-Pyrophosphate Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis
Practice Points Februar 2019

Copyright © 2019 American Society of Nuclear Cardiology



American Society of Nuclear Cardiology

www.asnc.org

