

## Leichtketten-Amyloidose

Prof. Dr. med. Ute Hegenbart, Amyloidose-Zentrum Heidelberg und Med. Klinik V, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, Tel: 06221 56 8030, E-Mail: [ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de](mailto:ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de)

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Die systemische Leichtketten- (AL-) Amyloidose ist eine sehr seltene „**Protein-Ablagerungskrankheit**“.

Unter den systemischen Amyloidosen ist die **AL-Amyloidose** in Deutschland die häufigste Form bei Patienten unter 70 Jahren. Ältere Patienten mit isolierter Herzamyloidose sind häufiger an einer altersbedingten Transthyretin (TTR-) Amyloidose erkrankt.

Das mittlere Erkrankungsalter der AL-Amyloidose beträgt 65 Jahre. Wir gehen derzeit davon aus, dass in Deutschland ca. 800 Menschen jährlich neu mit dieser Diagnose konfrontiert werden.

Bei der AL-Amyloidose produzieren krankhafte (monoklonale) Plasmazellen im Knochenmark strukturell veränderte Leichtketten. Diese zirkulieren im Blut und werden im Verlauf von Monaten bis Jahren in Form von „Amyloid“-Fibrillen im Körper abgelagert, was zu schweren Organschädigungen führen kann. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Niere, Herz, Darm, Leber und Nervensystem. Das zentrale Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) ist nicht betroffen.

In der **Differentialdiagnostik** sind andere Amyloidosen auszuschließen. Hierzu zählt insbesondere die oben genannte nicht-erbliche Transthyretin-Amyloidose.

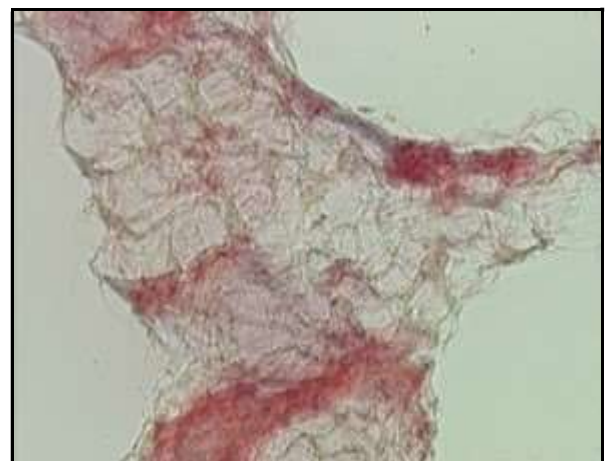
Des Weiteren gibt es auch familiäre Erkrankungen, hier ist vor allem die erbliche Transthyretin-Amyloidose zu nennen. Bei chronischen entzündlichen Erkrankungen kann eine AA-Amyloidose auftreten. Die Unterscheidung der verschiedenen Amyloidosen ist sehr wichtig, da unterschiedliche Behandlungen angewendet werden.

**Prognosefaktoren** der AL-Amyloidose bei Diagnosestellung sind Alter, Schwere der Herzbeteiligung und Höhe der freien Leichtketten im Se-

rum. Im Verlauf spielen das Ansprechen auf die Therapie und die Funktionsverbesserung der Organe eine wesentliche Rolle. Wichtiger Faktor ist das Erreichen einer kompletten Remission, bei der Amyloid-bildende Leichtketten nicht mehr nachweisbar sind, oder das Erreichen einer sehr guten partiellen Remission. Um den **Remissionsstatus** zu erheben, sollten die „freien Leichtketten im Serum“ immer mittels eines speziellen Tests gemessen werden.

Die AL-Amyloidose tritt als Komplikation bei ca. 10% der Patienten mit einem symptomatischen Multiplen Myelom oder einer Lymphom-Erkrankung auf. Meist liegt aber eine Monoklonale Gammopathie (MG) oder ein Smoldering Myelom (SMM) als Ursache zugrunde. Im Vordergrund stehen jedoch die Symptome der Organschädigung durch die Eiweißablagerungen und nicht die der Knochenmarkerkrankung.

Die **Diagnostik** der AL-Amyloidose umfasst einerseits die Abklärung der Knochenmark-Erkrankung und andererseits die Beurteilung der



Amyloidnachweis im Bauchfett (Kongorotfärbung)

von der Amyloidose betroffenen Organe. Wenn der Verdacht auf eine Amyloidose geäußert wird, muss eine Gewebprobe (z.B. Fettgewebs-Probe am Bauch oder Probeentnahme am Organ, das Symptome aufweist) durchgeführt werden. Der Amyloidnachweis erfolgt durch die Amyloidose-typische „Kongorot-Probe“ (s. Abbildung).

Es ist nicht notwendig, aus jedem Organ eine Gewebprobe zu entnehmen; vielmehr wird die mögliche Schädigung der verschiedenen Organe anhand der Beschwerden des Patienten, technischer Untersuchungen (z.B. Ultraschall von Herz und Bauch, EKG, Lungenfunktion, Elektro-neurografie (ENG)) und durch Laboruntersuchungen (Leberwerte, Eiweißverlust der Niere, Herz-Marker, Blutgerinnung) festgelegt.

Die **Therapie** der AL-Amyloidose wird grundsätzlich von der des Multiplen Myeloms abgeleitet. Wenn die AL-Amyloidose auf einer Lymphom-erkrankung wie beispielsweise Morbus Waldenström beruht, wird auf deren Therapie zurückgegriffen. Die Chemotherapie ist die einzige Behandlung, mit der ein Rückgang der freien Leichtketten im Serum (Remission, s.u.) erreicht werden kann. Abhängig vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten wird mit normal-dosierter Chemotherapie oder Hochdosis-Chemotherapie mit Transplantation eigener (autologer) Stammzellen behandelt. Patienten mit AL-Amyloidose sollten aber mit geringeren Chemotherapie- und Kortisondosierungen als Myelom-Patienten behandelt werden, da mit mehr Nebenwirkungen im Rahmen der Organschädigungen zu rechnen ist.

### Hochdosis-Chemotherapie

In Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Hochdosischemotherapie mit Melphalan in einer Dosis von 200 mg/m<sup>2</sup> bei bis zu 50% der Patienten eine komplette Remission erreicht werden kann. Patienten mit diesem Behandlungsergebnis haben eine gute Langzeitprognose. Die Möglichkeit der Behandlung mit Hochdosis-Melphalan sollte bei jedem Patienten mit systemischer AL-Amyloidose, der jünger als 65-70 Jahre ist, geprüft werden, jedoch zeigt der klinische Alltag, dass bei Erstdiagnose nur wenige Patienten (ca. 20%) für diese Therapie geeignet sind.

### Normal-dosierte Chemotherapie

Bei den meisten Patienten werden verschiedene normal-dosierte Chemotherapien und/oder neue Medikamente ambulant eingesetzt. Das Alter per se ist kein Grund, auf eine erfolgversprechende Chemotherapie zu verzichten.

### Andere Substanzen

2021 wurde **Daratumumab** [Darzalex®] mit dosisreduzierter Chemotherapie als erste Kombi-

nation bei neu diagnostizierter AL-Amyloidose zugelassen. Andere Medikamente wie **Bortezomib** [Velcade®], **Ixazomib** [Ninlaro®], **Lenalidomid** [Revlimid®] oder **Pomalidomid** [Imnovid®] werden häufig in Kombination mit Zytostatika (z.B. mit Melphalan, Cyclophosphamid oder Bendamustin) oder mit Kortison allein eingesetzt. Auch die Antikörper Elotuzumab [Emlipicit®] und Isatuximab [Sarclisa®] haben inzwischen Eingang in die Amyloidose-Therapie gefunden.

### Supportive (unterstützende) Therapie

Die Behandlung der eingeschränkten Organfunktion hat einen sehr großen Stellenwert bei der Amyloidose-Behandlung. Daher ist eine enge Zusammenarbeit der Hämatologen mit Herz- und Nierenspezialisten, Neurologen und ggf. weiteren Fachärzten erforderlich.

### Organ-Transplantationen

Bei Patienten mit sehr schweren Störungen der Organfunktionen kann im Einzelfall eine Herz- oder Nieren-Transplantation in Erwägung gezogen werden.

### Medikamente zum Abbau des Amyloids

Die neuere Forschung zielt darauf hin, die Amyloid-Bildung und -Ablagerung sowie den Abbau von Amyloid aus dem Gewebe zu beeinflussen. Bisher wurden allerdings für diesen Ansatz noch keine Erfolge erzielt.

Ein neuer Anti-Amyloid-Antikörper (**CAEL-101**) wird in einer randomisierten Studie für neu diagnostizierte Patienten mit Herzamyloidose geprüft. Der Antikörper **NEOD001** wird erneut in einer Studie im gleichen Anwendungsgebiet eingesetzt.

### Amyloidose-Forschung

Seit 2019 unterstützt die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) eine Forschungsgruppe (FOR2969, Leitung M. Fändrich, Ulm). Hier wird untersucht, warum sich bei Patienten Amyloidfibrillen bevorzugt in Herz oder Niere ablagern und welche genetischen Veränderungen in Amyloid-bildenden Leichtketten zur Amyloidbildung führen. Diese Forschung soll dazu dienen, die Frühdiagnose der Erkrankung zu verbessern.

### Fazit

In den letzten Jahren ist es zu einer weiteren Zunahme der Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit AL-Amyloidose gekommen, da sich auch die Behandlungsmöglichkeiten des Multiplen Myeloms erweitern. Eine frühe Diagnose der Amyloidose ist nach wie vor die wichtigste Voraussetzung für die Anwendung einer effektiven Therapie. Die Chance der Früherkennung besteht insbesondere bei Patienten, bei denen

eine Monoklonale Gammopathie, ein sekretorisches B-Non-Hodgkin-Lymphom oder ein Smoldering Myelom bereits bekannt ist und die sich deswegen regelmäßig beim Hämatologen vorstellen.

### **Das Amyloidose-Zentrum Heidelberg**

Im Oktober 2008 wurde am Universitätsklinikum Heidelberg ein Interdisziplinäres Amyloidose-Zentrum gegründet. In diesem Zentrum arbeiten Vertreter der unterschiedlichen Fachrichtungen eng bei der Diagnose und Therapie der Patienten zusammen. Abgesehen von der Leichtketten-Amyloidose werden hier auch alle anderen Amyloidoseformen diagnostiziert und interdisziplinär behandelt. Bitte melden Sie sich insbesondere, wenn Sie eine Neu-Diagnose erhalten haben, Interesse an einer Zweitmeinung oder/und an der Teilnahme an Studien haben.

#### **Kontakt über:**

Prof. Dr. Stefan Schönland,  
stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de

und

Prof. Dr. Ute Hegenbart,  
ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de

sowie telefonisch: 06221 56 8030  
Internet: [www.amyloidose-zentrum.de](http://www.amyloidose-zentrum.de)

### **Deutsche Gesellschaft für Amyloidose-Erkrankungen (DGAK) e.V.**

Die Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Amyloidose-Erkrankungen (DGAK) e.V. arbeitet daran, ein nationales Netzwerk mit Ärzten aufzubauen, die als örtliche Ansprechpartner für Amyloidose-Patienten zur Verfügung stehen.

Internet: [www.amyloid.de](http://www.amyloid.de)

### **Weitere Experten für AL-Amyloidose-Behandlung in Deutschland**

Dr. med. Timon Hansen  
HOPA Praxis, **Hamburg**  
timon.hansen@hopa-hamburg.de

PD Dr. med. Alexander Carpinteiro  
Universitätsklinikum **Essen** / Abt. Hämatologie  
alexander.carpinteiro@uk-essen.de

Dr. med. Karolin Trautmann  
Universitätsklinikum **Dresden** / Abt. Hämatologie  
Karolin.Trautmann@uniklinikum-dresden.de

Dr. med. Axel Nogai  
Charité / **Berlin**, Abt. Hämatologie  
axel.nogai@charite.de

Dr. med. Max Steinhardt  
Universitätsklinikum **Würzburg**, Medizinische Klinik und Poliklinik II  
amyloidose@ukw.de  
Internet: <http://www.zese.ukw.de/fuer-patienten/schwerpunkte/interdisziplinaeres-amyloidose-zentrum-nordbayern.html>

### **Amyloidose-Selbsthilfegruppen**

Einige **Amyloidose-Selbsthilfegruppen** wurden inzwischen gegründet. Patienten können sich per E-Mail oder Telefon melden und Rat einholen. In regelmäßigen Abständen finden Treffen in **Hamburg, Chemnitz und Heidelberg** statt.

Internet:  
[www.amyloidose-selbsthilfe.de](http://www.amyloidose-selbsthilfe.de)

Kontakt Selbsthilfegruppe **Würzburg**:  
amyloidose@ukw.de

## **Glossar**

### **Amyloidose**

Oberbegriff für Krankheiten mit Ablagerung von Amyloid, d.h. Eiweißfäden (Fibrillen), im Gewebe und in Organen, z.B. Herz und Niere, mit entsprechenden Folgestörungen durch Beeinträchtigung der Organfunktionen

### **Autologe Stammzelltransplantation**

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie

### **Blutserum (Serum)**

gelbliche Blutflüssigkeit nach Entfernung der Blutzellen und Gerinnungsfaktoren

### **Differentialdiagnostik**

Abgrenzung verschiedener Erkrankungen

### **EKG, Elektrokardiogramm**

Untersuchung zur Bestimmung der elektrischen Aktivität des Herzens

### **Elektroneurografie, ENG**

Untersuchung der peripheren Nerven, also der Nerven, die nicht Teil von Gehirn und Rückenmark sind

### **Leichtkette**

Ein Antikörper besteht aus leichten und schweren Eiweißketten.

**Monoklonal**

Von einem einzigen, genetisch identischen Zellklon ausgehend oder gebildet

**Monoklonale Gammopathie**

Vermehrung krankhafter Antikörper oder Teilen dieser Antikörper, die meist funktionslos sind und von einem Plasmazell- oder B-Zell-Klon gebildet werden.

**Partielle Remission**

Teilremission

**Plasmazellen**

Antikörper bildende weiße Blutkörperchen

**Randomisierung**

Zufallszuteilung zu verschiedenen Armen einer Therapiestudie

**Remission**

Ansprechen auf die Therapie; unterschieden wird eine Teil- von einer Vollremission.

**Smoldering Myelom**

[to smolder (engl.) = schwelen, glimmen, glühen], schleichend verlaufende Vorform einer symptomatischen Myelomerkrankung

**Transthyretin (TTR)**

Eiweiß für den Transport von Schilddrüsenhormonen und Vitamin A im Blut

**Systemisch**

den ganzen Körper betreffend