

## 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.

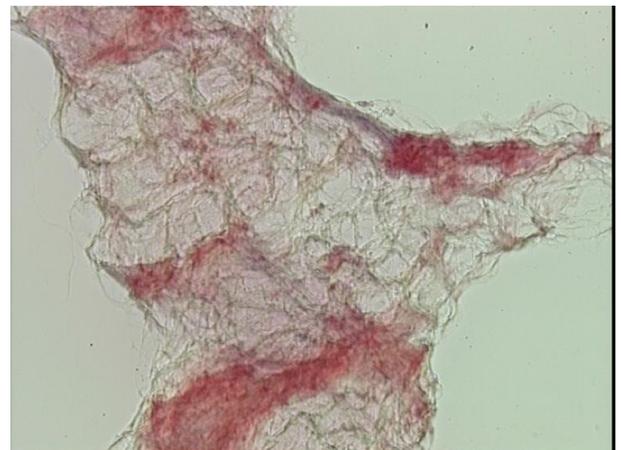
Des Weiteren gibt es auch familiäre Erkrankungen, hier ist vor allem die erbliche Transthyretin-Amyloidose zu nennen. Bei chronischen entzündlichen Erkrankungen kann eine AA-Amyloidose auftreten. Die Unterscheidung der verschiedenen Amyloidosen ist sehr wichtig, da unterschiedliche Behandlungen angewendet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

**Prognosefaktoren** der AL-Amyloidose bei Diagnosestellung sind Alter, Schwere der Herzbeteiligung und Höhe der freien Leichtketten im Serum. Im Verlauf spielen das Ansprechen auf die

Therapie und die Funktionsverbesserung der Organe eine wesentliche Rolle. Wichtiger Faktor ist das Erreichen einer kompletten (d.h. die Amyloid-bildenden Leichtketten sind nicht mehr nachweisbar) oder 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 von der Amyloidose betroffenen Organe. Wenn der Verdacht auf eine Amyloidose geäußert wird, muss eine Gewebeprobe (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. Abb.).



Amyloidnachweis im Bauchfett (Kongorotfärbung)

Es ist nicht notwendig, aus jedem Organ eine Gewebeprobe 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, Elektroneurografie) und durch Laboruntersuchungen (Leberwerte, Eiweißverlust der Niere, Herz-Marker, Blutgerinnung) festgelegt.

Die **Therapie** der AL-Amyloidose wird von der des Multiplen Myeloms abgeleitet. 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.

### Neue Substanzen

Substanzen wie **Bortezomib** [Velcade®], **Lenalidomid** [Revlimid®] oder **Pomalidomid** [Imnovid®] werden häufig mit normal-dosierter Chemotherapie (z.B. mit Melphalan oder Cyclophosphamid) oder mit Kortison allein kombiniert, was zu einer besseren Wirksamkeit führt.

Inzwischen wurden für das Multiple Myelom weitere Medikamente (z.B. **Carfilzomib** [Kyprolis®], **Ixazomib** [Ninlaro®] und **Daratumumab** [Darzalex®]) zugelassen. Sehr positive Berichte liegen inzwischen für **Daratumumab** bei AL-Amyloidose-Patienten vor. Carfilzomib sollte bei Herzbe-

teiligung wegen des Risikos kardialer Nebenwirkungen nicht eingesetzt werden. Auch der Antikörper Elotuzumab [Empliciti®] hat 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. Einzelfallberichte zum erfolgreichen Einsatz der Grüntee-Substanz **Epi-gallocatechin-gallat (EGCG)** auf das Herz nach Abschluss der Chemotherapie liegen vor. Ein sicherer positiver Effekt konnte in unserer randomisierten Studie nicht bewiesen werden.

Als neuer Therapieansatz wurde der Antikörper **NEOD001**, der direkt gegen die Amyloidablagerung wirken soll, in zwei randomisierten Studien geprüft. Im April 2018 wurden aufgrund der ersten Auswertungsergebnisse alle Studien abgebrochen. Auch eine Studie mit dem **Anti-SAP-Antikörper** musste wegen Nebenwirkungen 2018 abgebrochen werden. Ein neuer Anti-Amyloid-Antikörper (**CAEL-101**) wird 2020 in einer randomisierten Studie zum Einsatz kommen.

Auch das Antibiotikum **Doxycyclin** scheint die Amyloidfibrillen-Bildung verhindern zu können. Im Jahr 2019 hat daher eine EU-weite Studie, die den Effekt des Medikaments prüft, begonnen.

### Amyloidose-Forschung

Seit 2019 unterstützt die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) eine neu gegründete 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 Multiple 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 sind 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,

E-Mail:

[stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de](mailto:stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de) und

Prof. Dr. Ute Hegenbart,

E-Mail: [ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de](mailto: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.

Unsere Fachgesellschaft arbeitet weiterhin 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)

Das **Interdisziplinäre Amyloidosezentrum Nordbayern** wurde im Januar 2018 in der Universitätsklinik Würzburg eröffnet

### Kontakt über:

Dr. med. Sandra Ihne

E-Mail: [amyloidose@ukw.de](mailto:amyloidose@ukw.de)

Internet: <http://www.zese.ukw.de/fuer-patienten/schwerpunkte/interdisziplinaeres-amyloidosezentrum-nordbayern.html>

## Weitere Experten für Amyloidose-Behandlung in Deutschland sind:

Dr. med. Timon Hansen

HOPA Praxis, **Hamburg**

[timon.hansen@hopa-hamburg.de](mailto:timon.hansen@hopa-hamburg.de)

Dr. med. Alexander Carpinteiro

Universitätsklinikum **Essen** / Abt. Hämatologie

[alexander.carpinteiro@uk-essen.de](mailto:alexander.carpinteiro@uk-essen.de)

Dr. med. Karolin Trautmann

Universitätsklinikum **Dresden** / Abt. Hämatologie

[Karolin.Trautmann@uniklinikum-dresden.de](mailto:Karolin.Trautmann@uniklinikum-dresden.de)

Dr. med. Axel Nogai

Charité / **Berlin**, Abt. Hämatologie

[axel.nogai@charite.de](mailto:axel.nogai@charite.de)

PD Dr.med. Cyrus Khandanpour

Universitätsklinikum **Münster** / Abt. Hämatologie

[Cyrus.Khandanpour@ukmuenster.de](mailto:Cyrus.Khandanpour@ukmuenster.de)

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.

Kontakt/Internet:

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

Selbsthilfegruppe **Würzburg**:

Kontakt: [amyloidose@ukw.de](mailto:amyloidose@ukw.de)

## Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

### Autologe Stammzelltransplantation:

Rückübertragung eigener blutbildender Stammzellen nach Hochdosistherapie

**Differentialdiagnostik:** Abgrenzungsdagnostik

**Partielle Remission:** Teilremission

**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 Form der Myelomerkrankung

**Systemisch:** den ganzen Körper betreffend