



Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und
Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.

Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Definition und Basisinformationen	2
1.1 Epidemiologie	2
1.2 Pathophysiologie	2
2 Klinisches Bild	3
3 Diagnose	4
3.1 Diagnostik	4
3.2 Differenzialdiagnose	5
4 Therapie	7
4.1 Indikation	7
4.2 Erstlinie	7
4.2.1 Induktionstherapie	7
4.2.2 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation	8
4.2.3 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie	8
4.2.4 Konventionelle Chemotherapie	8
4.3 Progress / Refraktarität / Rezidiv	9
5 Verlaufskontrolle	10
5.1 Responsekriterien der International Society of Amyloidosis	10
5.1.1 Hämatologische Remission	10
5.1.2 Organbezogene Remission	11
6 Supportive Therapie	11
6.1 Herzamyloidose	11
6.2 Nierenamyloidose	11
6.3 Organtransplantationen	11
6.4 „Grüner Tee“	12
9 Literatur	12
10 Aktive Studien	15
11 Medikamentöse Therapie - Protokolle	16
13 Zulassungsstatus	16
14 Links	16
15 Anschriften der Verfasser	16
16 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten	17

Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose)

Stand: September 2013

Autoren: Stefan Schönland, Ute Hegenbart

1 Definition und Basisinformationen

Amyloidose ist ein Oberbegriff für verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlicher Ursache, Prognose und Therapie [1]. In den Leitlinien soll vorwiegend auf die bei uns häufigste Form, die Leichtketten (AL)-Amyloidose, eingegangen werden.

Es sind zur sicheren Differentialdiagnose und korrekten Therapieauswahl aber auch Kenntnisse über die anderen Amyloidosen (AA-Amyloidose und erbliche Formen) erforderlich.

1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt 5-13 Personen pro Million Einwohner/Jahr in der nordamerikanischen Bevölkerung [2]. Für Deutschland liegen keine genauen Zahlen vor, da die Erkrankung nicht in Registern erfasst wird. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu, wie auch die Häufigkeit der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) [3], siehe Onkopedia [Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz](#). Männer erkranken häufiger als Frauen.

1.2 Pathophysiologie

Amyloidosen sind Proteinfaltungskrankheiten, bei denen sich verschiedene vom Körper produzierte Eiweiße infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern. Dies geschieht bei den systemischen Formen meist extrazellulär, betroffen können alle Gewebe sein [4, 5].

Bei 90% der Patienten mit AL-Amyloidose liegt als Ursache eine Plasmazell-Dyskrasie mit Expression einer monoklonalen Gammopathie (MG) vor; nur ca. 10% sind an einem fortgeschrittenen multiplen Myelom oder einem anderem B-Zell-Lymphom erkrankt.

Das Paraprotein, das zur Amyloidose führt, ist im Gegensatz zum multiplen Myelom zu 80% lambda-positiv und meist durch das Fehlen einer schweren Kette gekennzeichnet. In der zytogenetischen Untersuchung des Knochenmarks mittels iFISH findet sich bei > 50% der Patienten eine Translokation t(11;14) [6].

2 Klinisches Bild

Erste Symptome wie Müdigkeit, Inappetenz, Gewichtsverlust oder verringerte körperliche Belastbarkeit sind meist unspezifisch, so dass in den seltensten Fällen, oder per Zufall bei einer Biopsie, eine Frühdiagnose gelingt. Wenn der Patient organbezogene Symptome entwickelt, ist es bereits häufig zu einer fortgeschrittenen Schädigung bzw. Störung der Organfunktion aufgrund massiver Amyloid-Ablagerungen gekommen. Eine umfangreiche Diagnostik zur Evaluation des Ausmaßes des Organbefalls ist notwendig; dies spielt eine große Rolle für die Prognose und Therapiemöglichkeiten [7]. [Tabelle 1](#) listet die Symptome der AL-Amyloidose und deren Abklärung auf.

Tabelle 1: Symptome der AL-Amyloidose

Organ	Symptome	Abklärung
Herz	Dyspnoe bei Belastung, Ödeme, Palpitationen, Hypotonie, Ruhetachykardie Pleura- und Perikarderguss	EKG, Echokardiografie, Kardio-MRT, Holter-Monitoring, Röntgen oder CT Thorax
Niere	Ödeme (nephrotisches Syndrom)	Sammelurin
Magen-Darm-Kanal	Inappetenz, Gewichtsverlust, Diarrhoe, GI-Blutungen	Endoskopie
Leber	Harte Hepatomegalie, Ascites	Sonografie, Messung von AP und gamma-GT
Peripheres Nervensystem	Sensomotorische Polyneuropathie	ENG, EMG
Autonome Neuropathie	Eingeschränkte Herzfrequenz-Variabilität, Orthostase, Diarrhoe oder Obstipation, Blasenentleerungsstörung	Schellong-Test, Holter-EKG, Kipptisch, Sonographie
Weichteile	Makroglossie, Hauteinblutungen (z.B. periorbitale Blutungen), Heiserkeit, Splenomegalie, Gerinnungsstörungen, Gelenkschwellungen	Faktor X Messung Sonografie Milz und Restharn
Lunge	Dyspnoe, O ₂ -Diffusionsstörung, Infiltrate	Röntgen und CT Thorax
Spirometrie mit Diffusionskapazität		

Selten entsteht eine AL Amyloidose als rein lokale Amyloidose, bei denen Produktions- und Ablagerungsort identisch sind. Diese findet sich in ableitenden Harnwegen, Kehlkopf und Bronchialbaum, in der Haut oder als Rundherd in der Lunge. Die Pathogenese ist unklar. Langezeitnachbeobachtungen zeigen, dass es praktisch nie zu einem Übergang in eine systemische Amyloidose kommt, da keine amyloidogenen Leichtketten zirkulieren. Lokale Amyloidosen werden lokal-chirurgisch oder gar nicht behandelt. Es besteht keine Indikation zur Chemotherapie. Die Patienten sollten anfänglich alle 1-2 Jahre hämatologisch untersucht werden, um den Verlauf zu beurteilen und sicher zu dokumentieren, dass es sich um eine lokale Amyloidose handelt, da die Differenzierung zu systemischen Formen anfänglich nicht immer sicher ist.

3 Diagnose

Die Diagnose der Amyloidose ist nur per Gewebsbiopsie möglich. Hier werden Kongorot-positive, interstitielle oder vaskuläre Amyloidablagerungen nachgewiesen, die polarisationsoptisch eine apfelgrüne Doppelbrechung aufweisen.

Es ist häufig nicht notwendig, das klinisch betroffene Organ zu biopsieren.

Als Screeningmethode eignen sich Biopsien von subkutanem Fett, Knochenmarkbiopsie oder (tiefe!) Rektumbiopsie. Auch lohnt es sich, die Patienten nach Biopsien der vergangenen 1-2 Jahren aus anderem Anlass zu befragen, da die Kongo-rotfärbung an diesen Biopsien auch noch nachträglich durchgeführt werden kann und somit eine neue Biopsie evtl. überflüssig wird. Dies ist bedeutsam, da bei den Amyloidose-Patienten mit einem höheren Blutungsrisiko zu rechnen ist, auch wenn die plasmatische Gerinnung und Thrombozytenzahl und -funktion unauffällig sind.

Im nächsten Schritt muss eine Typisierung des Amyloids erfolgen, um Fehldiagnosen zu vermeiden, da Patienten zwar eine monoklonale Gammopathie aber eine andere als die AL-Amyloidose haben können [8, 9]. In Deutschland hat sich die Immunhistologie als Standard etabliert [10].

3.1 Diagnostik

Besteht bei einem Patienten aufgrund der oben genannten Symptome der Verdacht auf das Vorliegen einer AL Amyloidose, so werden folgende Untersuchungen empfohlen:

Allgemeine Diagnostik:

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung mit Blutdruck und Puls, Schellong-Test

Laborparameter:

- Blutbild einschließlich Differentialblutbild, Jolly-Körperchen
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
- Nierenretentionsparameter (Kreatinin incl. berechneter GFR, Harnstoff)
- Leberwerte (GOT, GPT; AP, gamma GT, LDH)
- Gesamteiweiß und Albumin im Serum
- Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten; Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin
- Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ
- **Freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten und der Differenz**

- 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweiß- und Albumin-Ausscheidung und zur Quantifizierung der Leichtkettenausscheidung
- **Kardiale Biomarker (TNT, NT-ProBNP)**
- Quick, PTT, Faktor X

Bildgebende Diagnostik:

- Projektionsradiographie („Pariser Schema“) oder Low-Dose-Osteo-CT zur Diagnostik von Osteolysen und zur Stabilitätsbeurteilung (höhere Sensitivität, jedoch höhere Strahlendosis als Projektionsradiographie)
- CT Thorax und Spirometrie bei V.a. pulmonale Amyloidose
- MRT bei Verdacht auf Weichteil-Manifestationen, z.B. bei Gelenkschwellungen
- Transthorakale Echokardiographie, EKG, ggf. Kardio MRT
- 24h-EKG (Rhythmusstörung und eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität)
- Sonografie Abdomen (Leber- und Milz-Größe, Restharnmessung)
- Neurologische Untersuchung mit Elektrophysiologie

Zytologische/histologische Sicherung der zugrunde liegenden Knochenmarkerkrankung:

- Knochenmarkzytologie (Anteil Plasmazellen)
- Multiparametrische Immunphänotypisierung des Knochenmarks bei V.a. zugrunde liegende Lymphomerkrankung
- Knochenmarkbiopsie (Anteil monoklonaler Plasmazellen und Amyloid-Nachweis)

3.2 Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose anderer Amyloidosen spielt eine herausragende Rolle vor der Therapieeinleitung, um die Indikation zur Chemotherapie sicher zu stellen.

Die Tabelle zeigt die aktuelle Klassifikation der Amyloidosen, die in der Differenzialdiagnose zu berücksichtigen sind (nach 1). Die Einteilung der Amyloidosen erfolgt nicht mehr wie früher als „primäre“ oder „sekundäre“, sondern entsprechend des amyloid-bildenden Proteins. Eine Sonderstellung hat die Transthyretin-Amyloidose, da sie sowohl erworben (SSA, senile TTR Amyloidose) oder hereditär auftreten kann.

Tabelle 2: Differenzialdiagnose der AL-Amyloidose

Typ	Abk.	Vorläuferprotein	Syntheseort	Zugrunde liegende Erkrankung	Bemerkung
Leichtketten	AL	Monoklonale Immunglobulin-Leichtkette	Knochenmark selten andere lymphatische Organe	Plasmazell-Dyskrasie mit Expression einer monoklonalen Leichtkette, selten multi-	Häufigster Typ in industrialisierten Ländern Alle Organe außer ZNS betroffen

Typ	Abk.	Vorläuferprotein	Syntheseort	Zugrunde liegende Erkrankung	Bemerkung
				ples Myelom oder andere B-Zell-Lymphome	
Serum-Amyloid A	SAA	Serum Amyloid A	Leber	Chronische Entzündungen	Häufigster Typ in nicht-industrialisierten Ländern Meist Niere und Magen-Darm-Kanal betroffen
Senile Amyloidose	SSA	Unmutiertes Transthyretin	Leber > 90%	Assoziiert mit dem Altern	meist Männer >65 Jahre wird häufig nicht diagnostiziert meist ausschließliche Herzbeteiligung
Transthyretin	ATTR	Mutiertes Transthyretin	Leber > 90%	Hereditär > 100 Mutationen bekannt	Häufigster hereditärer Typ häufig peripheres Nervensystem und Herz betroffen
Fibrinogen	AFib	Mutierte Fibrinogen α -Kette	Leber	Hereditär 6 Mutationen bekannt	Ausschließliche Nierenbeteiligung
ApoA-I	AApoAI	Mutiertes Apolipoprotein AI	Leber, Darm	Hereditär > 50 Varianten bekannt, >13 mit Amyloidose assoziiert	Meist Nieren-, Leber- und Herzbeteiligung

Standard zur Differenzierung der verschiedenen Amyloidtypen ist in Deutschland die Immunhistologie, die von spezialisierten Pathologen oder Instituten durchgeführt werden sollte. Eine erneute Biopsie ist meist nicht erforderlich.

Humangenetische Diagnostik

- Wichtigste Differentialdiagnose der kardialen Amyloidose ist die TTR-Amyloidose. Durch eine Mutationstestung des Transthyretin-Gens kann die hereditäre Form sicher ausgeschlossen werden. Bei Fehlen einer Mutation und Nachweis von Transthyretin im Amyloid ist von einer alterungs-assoziierten (senilen) TTR-Amyloidose auszugehen. Da Patienten, die älter als 70 Jahre sind, relativ häufig auch eine monoklonale Gammopathie aufweisen, ist die

Differentialdiagnose der AL- zur TTR- unabdingbar, um nicht Patienten mit seniler TTR-Amyloidose versehentlich mit Chemotherapie zu behandeln.

- Bei Patienten mit isolierter Nierenamyloidose und ggf. Fehlen einer monoklonalen Gammopathie ist der Ausschluss familiärer Amyloidoseformen notwendig (z. B. ApoA1- oder Fibrinogen-alpha-Amyloidose).
- Die Zustimmung zur Keimbahnmutationsuntersuchung unterliegt den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes.
- Bei Nachweis einer Mutation sollten Angehörige nicht sofort getestet werden, sondern zu einer humangenetischen Beratung überwiesen werden.

Falls die Amyloidose mit diesen Methoden nicht sicher zugeordnet werden kann, ist eine weitere Amyloid-Diagnostik anzustreben (z.B. MALDI) [11].

4 Therapie

Die Chemotherapie von Patienten mit AL Amyloidose wird von den Therapieschemata des multiplen Myeloms abgeleitet, siehe [Onkopedia Multiples Myelom](#).

Infrage kommen Melphlan-haltige Chemotherapien oder Kombinationen mit neuen Substanzen. Da die Erkrankung sehr selten ist, gibt es keine Zulassung für diese Medikamente. Phase 3-Studien wurden erst kürzlich begonnen, es ist aber derzeit unklar, ob diese zu einem Zulassungsantrag durch die pharmazeutischen Firmen führen werden. Einen guten Anhaltspunkt für die Behandlungsbedürftigkeit liefern die beim Multiplen Myelom validierten CRAB Kriterien, siehe [Onkopedia Multiples Myelom](#). Hinsichtlich der Auswahl der Zusammensetzung, Dosierungen und Dauer der Therapie muss individuell vorgegangen werden. Wenn möglich, sollten Patienten in Studien eingebracht werden (siehe unten).

Zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder vorzeitigen Therapieabbrüchen sollten die meisten Patienten mit niedrigeren Dosierungen als beim MM behandelt werden.

4.1 Indikation

Eine Therapie ist bei jeder AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Die Kriterien für die Organbefälle wurden in Konsensuskriterien definiert [12]. Durch die Evaluation der kardialen Biomarker TNT und NT-ProBNP sind bessere Aussagen zu Ansprechen und Prognose möglich [13]. Ziel der Therapie ist es, weitere Amyloidablagerungen zu verhindern. Konsekutiv kommt es dadurch zu einer Stabilisierung der Organfunktionen, bei einigen Patienten sogar zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung, z.B. Halbierung der Albuminurie.

Die Therapieauswahl richtet sich nach folgenden Kriterien:

- Alter
- Karnofsky-Index
- Anzahl der betroffenen Organe
- Grad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium, kardiales Mayo Stadium: Erhöhung von TNT und NT-ProBNP [14, 15])
- Grad der Niereninsuffizienz
- Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Polyneuropathie

4.2 Erstlinie

4.2.1 Induktionstherapie

Der Stellenwert einer Induktionstherapie vor geplanter Hochdosistherapie ist bisher nicht geklärt. Ziel ist es, die Remissionsraten zu verbessern und evtl. schon vor der geplanten Hochdosistherapie eine Stabilisierung des körperlichen Zustands zu erreichen.

4.2.2 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Die Hochdosis-Melphalantherapie (200 mg/m²) mit folgender autologer Stammzelltransplantation ist bei Patienten über Jahre hinweg wichtigstes Therapieelement für junge Patienten gewesen. Maßgeblich ist die Anwendung von Auswahlkriterien, um die Eignung des Patienten zu prüfen. Bei Nicht-Einhaltung dieser Kriterien steigt die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) stark an. Für die upfront Tandem-Transplantation oder eine erneute Hochdosistherapie nach Rezidiv existieren keine überzeugenden Daten in der publizierten Literatur [16].

International akzeptierte Auswahlkriterien sind:

- Alter < 65-70 Jahre
- Karnofsky-Index > 70%
- Kardiales Mayo-Stadium < 3 bzw. Herzinsuffizienz < Stadium NYHA III
- Systolischer Blutdruck (ohne Medikamente) > 90 mmHg
- Keine kardial bedingten Ergussbildungen
- Kreatinin-Clearance > 30 ml/min

Nach Publikation einer randomisierten Studie [17], in der die Hochdosistherapie gegenüber einer konventionellen Therapie geprüft wurde und keinen Vorteil zeigte, ist eine Diskussion über den Stellenwert der Hochdosistherapie entstanden. Die Studie wurde allerdings stark kritisiert, da dort auch Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA IV) eingeschlossen wurden und im Transplantationsarm eine Mortalität von 26% zu verzeichnen war. Andere Langzeit-Beobachtungsstudien [18] zeigen ein exzellentes Langzeitüberleben, insbesondere nach Erreichen einer kompletten Remission. Die TRM ist durch verbesserte Patientenauswahl in Amyloidose-spezialisierten Transplantationszentren auf unter 5% zurückgegangen. Allerdings besteht besonders bei Patienten mit Nierenschädigung ein stark erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen mit passagerer oder permanenter Dialysepflichtigkeit. Daher sollte eine Hochdosistherapie nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

4.2.3 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Für remissionsverbessernde Therapien nach Hochdosistherapie liegen bisher noch wenige Daten vor. Daher ist diese zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu empfehlen.

4.2.4 Konventionelle Chemotherapie

Die meisten Patienten (75%) mit AL Amyloidose präsentieren sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Stadium mit mehr oder weniger schweren Einschränkungen der Organfunktionen und sind daher oder aufgrund des Alters für eine Hochdosistherapie nicht (mehr) geeignet. Die konventionelle Chemotherapie spielt daher eine übergeordnete Rolle in der Behandlung von AL-Amyloidose-Patienten. Welches Medikament primär am besten eingesetzt wird, ist

abhängig von der Schwere der Herz- oder Niereninsuffizienz (wie schnell soll eine Leichtkettensenkung erreicht werden), vom Allgemeinzustand des Patienten und ob eine symptomatische Polyneuropathie vorliegt (relative Kontraindikation für den Einsatz von Bortezomib).

Melphalan-Dexamethason

- Standardbehandlung für ältere Patienten mit guten Organfunktionen, relativ niedrigen freien Leichtketten im Serum [19] und bei Vorliegen einer Polyneuropathie, wenn eine autologe Stammzelltransplantation im weiteren Behandlungskonzept nicht vorgesehen ist
- Wenig erfolgversprechend bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz [18] im Stadium Mayo 3 [20]

Bortezomib oder Bortezomib / Dexa [21, 22]

- Wenn eine schnelle Leichtkettensenkung zum Erhalt der Organfunktion angestrebt wird
- Keine symptomatische PNP
- Subkutane Gabe ist zu bevorzugen, allerdings ist ein Rückgang der Bortezomib-assoziierten Polyneuropathie-Rate für Amyloidose-Patienten bislang nicht durch Studien belegt

Kombinationstherapien

- Erste Ergebnisse von Phase 2-Studien liegen vor
- CyBorD (= Cyclophosphamid oral, Bortezomib, Dexamethason [23, 24, 25])
- L-M-Dex (Lenalidomid, Melphalan, Dexa) [26]

4.3 Progress / Refraktarität / Rezidiv

Bereits nach 2-3 Zyklen der Primärtherapie sollte das Ansprechen überprüft werden. Bei hämatologischem Nichtansprechen besteht das Risiko weiterer Amyloidablagerungen und konsekutiver Verschlechterung der Organfunktionen. Die Therapie sollte dann umgestellt werden.

Schemata:

- Bortezomib / Dexamethason [22]
- Lenalidomid / Dexamethason [27]
- Lenalidomid / Melphalan / Dexa [28] oder Lenalidomid / Cyclophosphamid / Dexamethason [29]
- Bendamustin / Prednisolon
 - Bisher keine publizierten Daten zu Effektivität und Toxizität, daher nur zu empfehlen, wenn die anderen Medikamente nicht oder nicht mehr eingesetzt werden können

- Allogene Stammzelltransplantation
 - Die allogene Transplantation ist eine Therapieoption für junge Patienten mit erhaltenen Organfunktionen, die ein Rezidiv nach einer Hochdosis-therapie und Behandlung mit neuen Medikamenten erlitten haben. Die EBMT führt hierzu eine nicht-interventionelle Beobachtungs-Studie durch. [30]

5 Verlaufskontrolle

Im Rahmen des internationalen Amyloidose-Kongresses in Tours 2004 wurde ein Konsensus-Papier erarbeitet, in dem die Kriterien der hämatologischen Remission und des Organansprechens definiert wurden [12]. Durch Palladini et al. [13] wurde der Begriff der „sehr guten partiellen Remission“ (VGPR) neu eingeführt und die Kriterien des kardialen Organansprechens erweitert. Im Vergleich zum multiplen Myelom spielen die freien Leichtketten im Serum bei der Einschätzung der hämatologischen Remission eine übergeordnete Rolle. Neu eingeführt wird auch die Messgröße dFLC (Differenz zwischen involvierter und nicht-involvierter freier Leichtkette), da Amyloidose-Patienten häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion haben. Dies kann auch zum Anstieg der gesunden Leichtkette im Serum führen.

Zu beachten ist, dass das Organansprechen der hämatologischen Remission meist erst Monate bis Jahre nachfolgt.

Organfunktionsverschlechterungen unter Therapie sind häufig auf Therapie-Nebenwirkungen zurückzuführen und sind nicht unbedingt als Progress der Amyloidose zu deuten.

5.1 Responsekriterien der International Society of Amyloidosis [13]

5.1.1 Hämatologische Remission

Kriterien einer kompletten Remission (aCR = amyloidoseCR):

- negative Immunfixation in Serum und Urin
- normaler Quotient der freien Leichtketten im Serum.

Kriterien einer sehr guten partiellen Remission (VGPR): nur anwendbar, wenn dFLC vor Therapie > 50 mg/l beträgt

- positive Immunfixation in Serum und / oder Urin
- dFLC < 40 mg/l

Kriterien einer partiellen Remission (PR):

- Reduktion der dFLC um 50%

Kriterien einer progredienten Erkrankung (PD):

- Verdopplung der dFLC vom niedrigsten Wert ausgehend

Kriterien einer stabilen Erkrankung (SD):

- weder CR, VGPR, PR oder PD.

5.1.2 Organbezogene Remission

Herz

- Abnahme der Septumdicke um 2 mm oder
- Besserung des NYHA Stadiums um 2 Stufen bei unveränderter Diuretika-Dosis
- Abnahme des NT-ProBNP Wertes um 30% (mindestens um 300 ng/l) Niere
- Reduktion der Proteinurie um 50% bei stabiler Nierenfunktion

Leber

- Abnahme der Organgröße um 2 cm in der Schnittbildgebung
- Abfall der über den Normbereich erhöhten AP um 50% Magen-Darm-Kanal, Nervensystem, Lunge, Weichteile
- Keine objektiven Kriterien definiert

6 Supportive Therapie

6.1 Herzamyloidose

Eine enge Zusammenarbeit mit einem Kardiologen ist erforderlich. Grundpfeiler ist die Gabe von Diuretika; die klassische Herzinsuffizienz Therapie ist aufgrund von Hypotonie / Orthostase meist nicht durchführbar [31].

6.2 Nierenamyloidose

Bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms und / oder einer Niereninsuffizienz sollte ein Nephrologe von Anfang an zur Mitbetreuung eingebunden werden [32]. Nicht selten kommt es unter der Chemotherapie oder im Verlauf zur irreversiblen Dialysepflichtigkeit.

6.3 Organtransplantationen

Herz

- Bei jungen Patienten (< 60 Jahre) mit isoliertem und sehr fortgeschrittenem Herzbefall (NYHA III-IV) kann in Absprache mit einem erfahrenem Zentrum eine hochdringliche Herz-Transplantation erwogen werden, da auch

konventionell dosierte Chemotherapien meist nicht durchführbar sind und die Patienten nur eine kurze Lebenserwartung haben. Nach einer Erholungsphase kann bei den meisten dieser Patienten eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erwogen werden [33].

Niere

- Bei Dialyse-Patienten, die sich nach Abschluß der Chemotherapie mindestens ein Jahr in kompletter Remission der Gammopathie befinden [33].

6.4 „Grüner Tee“

Aufgrund von in-vitro Daten bei neurodegenerativen Erkrankungen [34] und einzelnen positiven Fallberichten [35] wird eine positive Wirkung von EGCG (Epigallocatechingallat), einem Inhaltsstoff des grünen Tees, postuliert. Ein wissenschaftlicher Nachweis bei AL Amyloidose steht noch aus (s. unter Studien).

Während der Therapie mit Bortezomib [36] sollte aufgrund einer möglichen pharmakologischen Interaktion kein grüner Tee konsumiert werden.

9 Literatur

1. Sipe JD , Benson MD , Buxbaum JN et al.: Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 19:167-170, 2012. DOI: [10.3109/13506129.2012.734345](https://doi.org/10.3109/13506129.2012.734345)
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al.: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 79:1817-1822, 1992. PMID: [1558973](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1558973/)
3. Kyle RA , Rajkumar SV : Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 134:573-589, 2006. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2006.06235.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06235.x)
4. Merlini G , Bellotti V . Molecular mechanisms of amyloidosis . *N Engl J Med* 349:583-596, 2003. PMID: [12904524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12904524/)
5. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis : pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 29:1924-1933, 2011. DOI: [10.1200/JCO.2010.32.2271](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271)
6. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW et al.: Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared to monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood* 111:4700-4705, 2008. DOI: [10.1182/blood-2007-11-122101](https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-122101)
7. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis : 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 88:416-425, 2013. DOI: [10.1002/ajh.23400](https://doi.org/10.1002/ajh.23400)

8. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al.: Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis . N Engl J Med 346:1786-1791, 2002. PMID: [12050338](#)
9. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M et al.: Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL (Ig light-chain) amyloidosis : patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. Blood 107:3489-3491, 2006. DOI: [10.1182/blood-2005-10-4148](#)
10. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T et al.: Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. Blood 119:488-493, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-06-358507](#)
11. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ et al.: Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. Blood 114:4957-4959, 2009. DOI: [10.1182/blood-2009-07-230722](#)
12. Gertz MA , Comenzo R , Falk RH et al.: Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours , France, 18-22 April 2004. Am J Hematol 79:319-328, 2005. DOI: [10.1002/ajh.20381](#)
13. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al.: New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. J Clin Oncol 30:4541-4549, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.7614](#)
14. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al.: Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis . J Clin Oncol 22:3751-3757, 2004. DOI: [10.1200/JCO.2004.03.029](#)
15. Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S et al.: Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. Blood 116:2455-2461, 2010. DOI: [10.1182/blood-2010-02-267708](#)
16. Schönland SO, Dreger P, de Witte T, Hegenbart U. Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. Bone Marrow Transplant 47:895-905, 2012. DOI: [10.1038/bmt.2011](#)
17. Jaccard A , Moreau P , Leblond V et al.: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. N Engl J Med 357:1083-1093, 2007. PMID: [17855669](#)
18. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC et al.: Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. Blood 118:4346-4352, 2011. DOI: [10.1182/blood-2011-01-330738](#)

19. Palladini G , Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, Cavallero G, Rustichelli R, Virga G, Merlini G. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 103:2936-2938, 2004. DOI: [10.1182/blood-2003-08-2788](https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2788)
20. Dietrich S , Schönland SO , Benner A et al.: Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. *Blood* 116:522-528, 2010. DOI: [10.1182/blood-2009-11-253237](https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-253237)
21. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V et al.: Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 118:865-873, 2011. DOI: [10.1182/blood-2011-02-334227](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-334227)
22. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al.: Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis . *J Clin Oncol* 28:1031-1037, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.8220](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8220)
23. Venner CP, Lane T, Foard D et al.: Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 119:4387-4390, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-10-388462](https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-388462)
24. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH et al.: Cyclophosphamide - bortezomib - dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 119:4391-4394, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-11-390930](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390930)
25. Palladini G , Milani P, Foli A et al.: Treatment of AL amyloidosis with bortezomib combined with alkylating agents: results from a prospective series of unselected patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 118: 3977, 2011. <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/3977?maxtohtml=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=palladini&searchid=1&FIRSTIND>
26. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L et al.: Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood* 116:4777-4782, 2011. DOI: [10.1182/blood-2010-07-294405](https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294405)
27. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M et al.: Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 109:492-496, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-07-030544](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-030544)
28. Santhorawala V , Patel JM , Sloan JM et al.: . Melphalan, lenalidomide and dexamethasone for the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis: results of a phase II trial. *Haematologica* 98:789-792, 2013. DOI: [10.3324/haematol.2012.075192](https://doi.org/10.3324/haematol.2012.075192)

29. Palladini G , Russo P , Milani P et al.: A phase II trial of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone in previously treated patients with *tol*. [2012.073593](#)
30. Schönland SO, Lokhorst H , Buzyn A et al.: Allogeneic and syngeneic hematopoietic cell transplantation in patients with amyloid light chain amyloidosis: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 107: 2578-2584, 2005. DOI: [10.1182/ blood-2005-06-2462](#)
31. Falk RH . Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 112:2047-2060, 2005. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187](#)
32. Dember LM. Modern treatment of amyloidosis : unresolved questions. *J Am Soc Nephrol* 20:469-472, 2009. DOI: [10.1681/ASN.2008070793](#)
33. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH et al.: Solid organ transplantation in AL amyloidosis . *Am J Transplant* 10:2124-2131, 2010. DOI: [10.1111/ j.1600-6143.2010.03227.x](#)
34. Ehrnhoefer DE, Duennwald M, Markovic P et al.: Green tea (-)- epigallocatechin-gallate modulates early events in huntingtin misfolding and reduces toxicity in Huntington's disease models. *Hum Mol Genet* 15:2743-2751, 2006. DOI: [10.1093/hmg/ddl210](#)
35. Hunstein W . Epigallocatechin-3-gallate in AL amyloidosis: a new therapeutic option? *Blood* 110:2216, 2007. DOI: [10.1182/ blood-2007-05-089243](#)
36. Golden EB, Lam PY, Kardosh A et al.: Green tea polyphenols block the anti-cancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 113:5927-5937, 2009. DOI: [10.1182/ blood-2008-07-171389](#)

10 Aktive Studien

Randomisierte Phase III-Studie

- Gepulstes Dexamethason vs. Bortezomib-Dexa als Induktionstherapie vor Hochdosistherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose, (Sponsor: HOVON; teilnehmende Zentren in Deutschland: Heidelberg und Hamburg)

Randomisierte Phase III-Studie

- M-Dex vs. Bortezomib-M-Dex bei Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose, die nicht für Hochdosistherapie geeignet sind (Sponsor: EMN; teilnehmende Zentren in Deutschland: Heidelberg)

Randomisierte Phase III Studie:

- Oraler Proteasomen-Inhibitor MLN9708 vs. Therapie nach Wahl des Arztes bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AL Amyloidose. (Sponsor: Millennium, teilnehmende Zentren in Deutschland: Heidelberg, Berlin und Hamburg)

Randomisierte Phase II Studie:

- EGCG vs. Placebo bei Patienten mit kardialer AL Amyloidose, die sich nach Chemotherapie in VR oder VGPR befinden (Sponsor; Universitätsklinikum Heidelberg. Monozentrische Studie in Heidelberg)

11 Medikamentöse Therapie - Protokolle

- [Leichtketten \(AL\) - Amyloidose - Medikamentöse Therapie](#)

13 Zulassungsstatus

- [Leichtketten \(AL\) - Amyloidose - Zulassungsstatus von Medikamenten - Deutschland](#)

14 Links

- International Society of Amyloidosis:

<http://www.amyloidosis.nl/>

- Amyloidosezentrum Heidelberg:

<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Startseite-Amyloidose-117180.0.html> Zentrum.

- Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten (DGAK):

<http://www.amyloid.de/>

15 Anschriften der Verfasser

PD Dr. med. Stefan Schönland

Universitätsklinikum Heidelberg

Medizinische Klinik

Abteilung Innere Medizin V

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

Tel: 06221 56-8009

Fax: 06221 56-5721

stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Ute Hegenbart

Universitätsklinikum Heidelberg

Medizinische Klinik

Abt. Hämatologie/Onkologie

Im Neuenheimer Feld 410

69120 Heidelberg

Tel: 06221 56-8009

Fax: 06221 565721

ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de

16 Erklärungen zu möglichen Interessenskonflikten

S. Schönland: Vortragshonorare (Janssen-Cilag), Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen (Celgene).

U. Hegenbart: Vortragshonorare (Janssen-Cilag)