

## Leichtketten-Amyloidose **Ä** eine heilbare Erkrankung?

Autoren: Dr. Ute Hegenbart und Dr. Stefan Schönland, Med. Klinik V, Amyloidose-Zentrum am Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, Telefon: 06221-56-8009, E-Mail: [ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de](mailto:ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de) bzw. [stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de](mailto:stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de)

Systemische Amyloidosen sind seltene **Fehlfaltungskrankheiten**, bei denen Eiweiße (Proteine) infolge einer Strukturveränderung unlöslich sind, sich in Organen ablagern und zu Organschädigungen führen. Voraussetzung für die Entstehung einer **systemischen**, d.h. mehrere Organe betreffenden, Amyloidose ist, dass Amyloid-bildende Ausgangs-Eiweiße im Blut zirkulieren. Zur Amyloid-Bildung kommt es entweder durch eine stark erhöhte Konzentration eines normalen Eiweißes im Blut (bei Amyloid-A-Amyloidosen) oder durch das Auftreten genetischer Veränderungen (Mutationen), die zu einer Änderung der Struktur des Proteins führen (bei den erblichen Formen und bei der Leichtketten-Amyloidose).

Unter den systemischen Amyloidosen ist in Deutschland die **Leichtketten-(AL-)Amyloidose** die häufigste Form. Sie geht mit einer relativ schlechten Prognose einher (vor allem bei fortgeschrittenem Herzbefall). Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 65 Jahre. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die Anzahl an Neuerkrankungen beträgt ca. 5-13 pro eine Million Einwohner pro Jahr in der nordamerikanischen Bevölkerung (für die europäische Bevölkerung existieren keine entsprechenden Zahlen).

Bei der AL-Amyloidose produzieren krankhafte Plasmazellen im Knochenmark strukturell veränderte Leichtketten. Sie zirkulieren im Blut und werden im Verlauf von Monaten bis Jahren als so genanntes „Amyloid“ im Körper abgelagert, was zu schwersten Organschädigungen führt. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Niere, Herz, Darm, Leber und Nervensystem. Die Symptome sind vor allem zu Beginn der Erkrankung meist unspezifisch (siehe Tabelle).

- rasch fortschreitende Polyneuropathie (eine bestimmte Form der Nervenschädigung) ohne Diabetes
- Herzmuskelvergrößerung (Myokardhypertrophie) ohne Bluthochdruck
- Nephrotisches Syndrom (Kombination von Symptomen mit Eiweißverlust über den Harn bei bestimmten Nierenerkrankungen)
- Anhaltende Durchfälle
- Derbe Lebervergrößerung mit Erhöhung der Leberwertes „Alkalische Phosphatase“
- Spontane Hauteinblutungen ohne Einnahme von blutverdünnenden Medikamenten
- Kreislaufschwäche und Schwindel ohne gefäßbedingte Ursache
- Anhaltende Heiserkeit ohne auffälligen HNO-Befund
- beidseitiges Karpaltunnel-Syndrom (druckbedingte Nervenschädigung am Handgelenk)

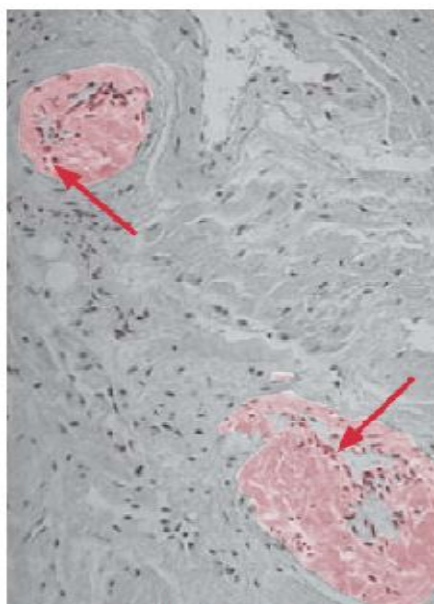
*Symptome, die den Ausschluss einer Amyloidose erforderlich machen.*

**Prognosefaktoren** für das Überleben 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. Wichtigster Faktor ist das Erreichen eines kompletten Ansprechens (d.h. die Plasmazell-Erkrankung und die Amyloid-bildenden Leichtketten sind nicht mehr nachweisbar), was bei einem Teil der Patienten sogar zur **Heilung** führen kann.

Bei der AL-Amyloidose handelt es sich **nicht** um eine bösartige Krankheit im Sinne einer Krebserkrankung, sie kann aber im Zusammenhang mit einem Plasmozytom/Multiplen Myelom oder einer anderen Lymphom-erkrankung auftreten. Bei ca. 10 % der Myelom-Patienten entwickelt sich im Verlauf

der Erkrankung eine Amyloidose. Bei anderen Lymphom-Erkrankungen ist eine Amyloidose sehr selten. Patienten mit der so genannten (nicht bösartigen) „Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz“ (MGUS) entwickeln in ca. 5 % der Fälle eine AL-Amyloidose.

Die **Diagnostik** der AL-Amyloidose umfasst einerseits die Abklärung der zugrunde liegenden Plasmazell-Erkrankung und andererseits die Bestimmung der von der Amyloidose betroffenen Organe. Dabei ist die MGUS von einem Plasmazytom/Multiplen Myelom oder niedrig-malignen Lymphom abzugrenzen. Dies erfolgt mittels Untersuchung von Blut und Urin, einer Knochenmarkpunktion und -biopsie sowie bildgebenden Verfahren wie Röntgen, Computer- oder Magnetresonanztomografie zum Ausschluss von Knochenveränderungen (Osteolysen). Der Verdacht auf eine Amyloidose muss feingeweblich mittels sog. „Kongorot-positiver Biopsie“ bestätigt werden (vgl. **Abb.**). Hinsichtlich des Befalls weiterer Organe ist es nicht notwendig, aus jedem Organ eine Gewebeprobe zu entnehmen. Vielmehr wird der Befall weiterer Organe anhand typischer Beschwerden, technischer Untersuchungen (z.B. Ultraschall von Herz und Bauch, EKG, Lungenfunktion, Elektoneurografie) und von Laboruntersuchungen (Leberwerte, Eiweißverlust der Niere, Herz-Marker) festgelegt.



*Kongorot-positives Amyloid im Herzmuskel und Blutgefäß*

Erbliche Amyloidoseformen können durch eine Blutuntersuchung ausgeschlossen oder nachgewiesen werden.

Die **Therapie** der AL-Amyloidose wurde von der Therapie des Plasmazytoms/Multiplen Myeloms abgeleitet. Wichtigstes Therapieziel ist, die Amyloid-bildenden Leichtketten im Blut zu reduzieren. Die Chemotherapie ist die einzige in Studien geprüfte, erfolgreiche Behandlung der Erkrankung. Abhängig vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten wird mit normal-dosierter Chemotherapie oder Hochdosischemotherapie mit Transplantation eigener (autologer) Stammzellen behandelt.

### 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 ein komplettes Ansprechen erreicht werden kann. Das bedeutet, dass die Plasmazellerkrankung nicht mehr nachgewiesen werden kann (Immundefixation in Serum und Urin negativ, Normalisierung der freien Leichtketten im Serum, Plasmazellanteil im Knochenmark < 5 %). Patienten mit diesem Behandlungsergebnis haben die beste Prognose. Die Möglichkeit der Behandlung mit Hochdosis-Melphalan sollte bei jedem Patienten mit systemischer AL-Amyloidose, der jünger als 70 Jahre ist, geprüft werden. Der Nachteil dieser Behandlung ist das höhere Risiko für schwere Nebenwirkungen. Die therapiebedingte Sterblichkeit wurde in älteren Studien für Hochdosis-Melphalan mit bis zu 40 % angegeben, sie konnte aber im Laufe der Zeit durch Auswahl geeigneter Patienten und durch Reduzierung der Nebenwirkungen auf 7 - 13 % gesenkt werden.

In der Medizinischen Klinik V der Universität Heidelberg wurden bisher 130 Patienten mit einer systemischen AL-Amyloidose mit Hochdosis-Melphalan und autologer Blutstammzell-Transplantation behandelt. Die Sterblichkeit dieser Behandlung beträgt derzeit in unserem Zentrum 2 %. Fast die Hälfte der auswertbaren Patienten erreichte ein komplettes Ansprechen. Seit 1998 wurden zwei Therapiestudien durchgeführt, die den Einfluss einer so genannten „Induktionstherapie“ (zusätzliche, anfängliche Therapie vor der eigentlichen Hochdosis-Melphalan-Behandlung) auf das Überleben und die Rate des kompletten Ansprechens überprüften. Im historischen Vergleich zu Patienten, die vor Hochdosis-Melphalan keine Induktionstherapie erhielten, scheint die komplette Ansprechrate höher zu sein; dies muss aber noch in weiteren Studien geprüft werden.

### **Normal-dosierte Chemotherapie**

Bei älteren Patienten und/oder schwer beeinträchtigten Organfunktionen kann eine Hochdosis-therapie nicht durchgeführt werden. Für diese Patienten stehen verschiedene normal-dosierte Chemotherapien und auch neue Medikamente zur Verfügung. Das Alter per se ist kein Grund, auf eine erfolgversprechende Chemotherapie zu verzichten.

### **Allogene Stammzelltransplantation**

Bei Patienten mit AL-Amyloidose wurden allogene Transplantationen mit Stammzellen eines Familien- oder Fremdspenders bisher aufgrund der hohen Komplikationsrate nur selten durchgeführt. Bei Patienten, die jünger als 60 Jahre sind und einen Rückfall nach Hochdosis-Melphalan haben, kann diese Behandlungsmöglichkeit in Erwägung gezogen werden, falls ein passender Spender zur Verfügung steht und die Organfunktionen nur leicht eingeschränkt sind. Die allogene Stammzelltransplantation bietet aufgrund der Immunreaktion der Spenderzellen gegenüber den amyloidbildenden Zellen eine Chance auf Heilung der Erkrankung.

### **Neue Substanzen**

Durch Substanzen wie **Bortezomib** [Velcade®] oder **Lenalidomid** [Revlimid®] eröffnen sich neue Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Rückfall nach der Primärtherapie. Ergebnisse aus Phase-II-Studien zeigen hämatologische Ansprechraten von ca. 60 %. Auch **Thalidomid** wurde in der Behandlung der Leichtketten-Amyloidose eingesetzt, wird jedoch im Vergleich zu den anderen Substanzen schlechter vertragen. Die Auswahl des jeweiligen Medikaments ist vom Organbefall durch die Amyloidose abhängig.

### **Supportive (unterstützende) Therapie**

Die Behandlung der Organfunktionsstörungen hat einen großen Stellenwert in 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.

### **Fazit**

In den letzten 10 Jahren ist es zu einer Zunahme der Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit AL-Amyloidose gekommen. Durch den Einsatz der Hochdosis-Chemotherapie

mit autologer Stammzelltransplantation konnte die Prognose verbessert werden. Wenn ein komplettes Ansprechen erreicht wird, besteht die Möglichkeit einer Heilung der Erkrankung.

Neue Medikamente sollten fortlaufend in Studien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Nebenwirkungen geprüft werden. Ihr Einsatz in der Anfangstherapie (Induktion) oder zusammen mit der normal dosierten Chemotherapie wird möglicherweise zur Erhöhung der kompletten Ansprechrate und damit auch zur Verbesserung des Überlebens führen. Eine frühe Diagnose der Amyloidose ist nach wie vor die wichtigste Voraussetzung für die Anwendung der effektivsten Therapie.

### **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 (Kontakt Daten: siehe Vorspann).