

Hämatologie

Was ist neu bei der Leichtketten-Amyloidose?

Dr. med. Michele Zoppi

Spitalnetz Bern

Mit dem Begriff Amyloidose wird eine Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, welche auf der Ablagerung von missgefalteten Eiweissketten beruhen. Die Ablagerungen werden aus historischen Gründen als Amyloid bezeichnet, da sie sich mit Kongorot anfärben lassen.

Einleitung

Mittels Massenspektrometrie konnten mehrere Dutzend verschiedene Proteine identifiziert werden. Die Ablagerungen können lokalisiert erfolgen (z.B. bei der Alzheimer-Erkrankung) oder systemisch, wobei sich das klinische Bild nach dem meist befallenen Zielorgan (Niere, Leber, Herz, Nervensystem u.a.m.) richtet. Mehr als $\frac{3}{4}$ der Amyloidosen entstehen durch die Ablagerung von Immunglobulin-Leichtketten und werden durch einen (häufig eher kleinen) Plasmazellklon hervorgerufen (AL-Amyloidose). Davon abzugrenzen sind die deutlich selteneren Formen der Amyloidose, welche z.T. angeboren sind, z.T. als Folge langdauernder Entzündungsprozesse entstehen (AA-Amyloidose), da diese einen unterschiedlichen Behandlungsansatz erfordern, auch wenn sich die klinischen Bilder überlappen können.

Die AL-Amyloidose

Die AL-Amyloidose – die häufigste Form in Ländern mit hohem Lebensstandard – ist eine seltene Erkrankung. Ihre Inzidenz wird auf 0,9/100 000 pro Jahr geschätzt. Allerdings besteht, da die Symptome wenig spezifisch sind, wohl eine grosse Dunkelziffer nicht oder zu spät erkannter Erkrankungen. Solange keine Behandlung der AL-Amyloidose möglich war oder diese mit erheblichen Nebenwirkungen und geringem Erfolg verbunden war, war auch eine frühe Diagnosestellung nicht von wesentlicher klinischer Bedeutung. Dies hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert, seitdem effiziente, gut verträgliche Therapien zur Verfügung stehen, welche sowohl die Lebensqualität wie auch die Lebensdauer der Patientinnen und Patienten wesentlich verbessern können [1].



Michele Zoppi

Diagnose

Daran denken ist das Entscheidende. Man wird die seltene Erkrankung besonders bei einer infiltrativ-restriktiven Kardiomyopathie, einem nephrotischen Syndrom, einer Malabsorption oder einer autonomen Neuropathie erwägen. Die Verdachtsdiagnose kann durch die Bestimmung der freien leichten Ketten im Serum sowie der Immundefixation in Serum und Urin gestellt und mit dem Nachweis der Amyloidablagerungen im Gewebe bestätigt werden (Abb. 1). Die bioptische Untersuchung des Knochenmarks erlaubt den Plasmazellinfiltrationsgrad abzuschätzen und gelegentlich auch gleichzeitig Amyloidablagerungen zu erfassen. Mit einer hohen Sensitivität von über 80% kann Amyloid in einer Biopsie oder einem Aspirat von Abdominalfettgewebe nachgewiesen werden, alternativ können auch Biopsien der Speicheldrüsen oder des Rektums erfolgen. Manchmal ist eine Biopsie des befallenen Organs

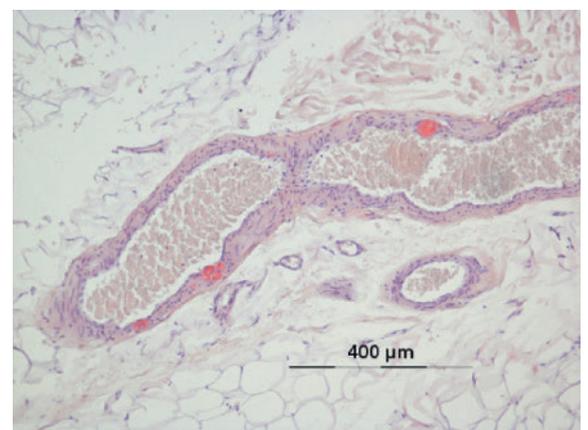


Abbildung 1: Bauchfett-Aspirat (Kongorotfärbung). Gut zu sehen sind die Amyloidablagerungen im Gefäss (hier ist die Monoklonalität allerdings nicht bewiesen).

Korrespondenz:
Dr. med. Michele Zoppi
Spitalnetz Bern
Morillonstrasse 77
CH-3007 Bern
mzoppi[at]bluewin.ch

(Herz, Niere, Leber) nicht zu umgehen. Hier ist aber mit einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen zu rechnen.

Prognose

Die Prognose wird durch Art und Ausmass des Zielorganbefalls bestimmt und ist sehr unterschiedlich. Es existieren verschiedene Staging-Schemata, am gebräuchlichsten sind jene der Mayo-Klinik, welche auf der Messung natriuretischer Peptide (NT-proBNP), des kardialen Troponins (cTnT) und auf der Menge der freien Leichtketten (dFLC) beruhen (Tab. 1) [2].

Für das Überleben spielt das Ausmass des kardialen Befalls die wesentlichste Rolle. Dieser kann echokardiographisch und elektrokardiographisch («low voltage») vermutet und heute recht zuverlässig mittels Magnetresonanz-Untersuchung abgeklärt werden, so dass in vielen Fällen die Notwendigkeit einer Herzmuskelbiopsie entfällt. Der renale Befall hingegen beeinflusst vor allem die Lebensqualität. Je nach glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Ausmass der Proteinurie steigt das Risiko einer Dialysebedürftigkeit, was aber die Lebenserwartung nicht wesentlich beeinflusst.

Therapie

Ausschlaggebend für das Überleben ist der rasche Beginn einer wirksamen Behandlung. Die Therapie beruht seit jeher auf jenen Behandlungsschemata, welche für die Behandlung des Multiplen Myeloms entwickelt wurden. Wohl wegen der Seltenheit der Amyloidose gibt es aber hierzu wenige kontrollierte Therapiestudien und keine prospektiven randomisierten Studien.

Die besten Resultate werden mit einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie erreicht, mit autologer Stammzellrücktransfusion. Leider qualifizieren bei weitem nicht alle Patientinnen und Patienten für diese intensive Therapieform. Aber auch bei den nicht mittels Hochdosistherapie-behandelten Patienten konnte durch die Einführung neuer, hochwirksamer Chemotherapeutika (Proteasom-Inhibitoren, Imide) in Kombination mit hochdosiertem Dexamethason und/oder den älteren alkylierenden Substanzen (Cyclophosphamid, Melphalan) schöne Erfolge erreicht werden, mit langdauernden Remissionen und deutlicher Besserung sowohl der Lebensqualität wie auch der Überlebenszeit.

Es ist zudem zu hoffen, dass mit neuen Therapien, welche gegen die freien Leichtketten gerichtet sind (anstelle der bisherigen Behandlungen, welche auf eine Reduktion des Plasmazell-Klons zielen) nochmals bessere Resultate erzielt werden können.

Auch wenn die Therapie bei weitem nicht immer erfolgreich ist, kann mit einer frühen Diagnosestellung und raschem Therapiebeginn die Prognose von Patienten mit dieser seltenen, unbehandelt rasch tödlich verlaufenden und die Lebensqualität stark einschränkenden Erkrankung günstig beeinflusst werden. Deshalb ist besonders wichtig: Rechtzeitig an die Amyloidose denken und rasch und intensiv behandeln.

Danksagung

Herzlichen Dank Dr. Matthias Weiss für die kritische Durchsicht des Manuskriptes und der Pathologie Länggasse (Frau Dr. C. Egger und Herrn M. von Gunten), Bern, für das Bildmaterial.

Disclosure statement

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016;128:159–68.
- 2 Kumar S, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989–95.

Tabelle 1: Das Staging-Schema der Mayo-Klinik.

Marker	Stadium	Mittlere Überlebenszeit
NT-proBNP >1800 ng/l	I : Kein Marker erhöht	94 Monate
cTnT >0,025 ng/ml	II : Ein Marker erhöht	40 Monate
dFLC >180 mg/l	III: Zwei Marker erhöht	14 Monate
	IV: Drei Marker erhöht	6 Monate