

LEHRE & PRAXIS

VON FRÜHDIAGNOSE BIS NACHSORGE

Amyloidose – Ein kurzer Leitfaden für die tägliche Praxis

Eine Sonderpublikation von

 Deutscher
Ärzteverlag

Im Auftrag von

 Pfizer

INHALTSVERZEICHNIS

Editorial	3
Kapitel 1: Amyloidose – Was muss ich wissen?	4
1.1 Amyloidose verstehen.	4
1.2 Klassifikation der Amyloidose	5
1.3 Klinische Manifestationen der Amyloidose	5
Kapitel 2: Diagnose Amyloidose – Wie komme ich dorthin?	10
2.1 Red Flags – Trigger für die gezielte Suche nach Amyloidose.	10
2.2 Die Diagnose der Amyloidose – allgemeine Herangehensweise	11
2.3 Diagnostische Tools und häufige Fallstricke bei der Amyloidosediagnose	12
2.4 Diagnose-Algorithmus – der Spezialfall „kardiale Amyloidose“	14
2.5 Charakterisierung der Organbeteiligung und Stadieneinteilung	17
Kapitel 3: Therapie der Amyloidose: Wie? Wann? Was? Wer?	18
3.1 Kausale Therapien bei den verschiedenen Amyloidoseformen	18
3.2 Nachsorge	24
3.3 Supportive Therapie und Symptomkontrolle	27
Weiterführende Informationen; Danksagung; Alltagshilfen	28
Selbsthilfegruppen Deutschland und Österreich	28
Glossar	29
Literatur	31

IMPRESSUM

LEHRE & PRAXIS
Heft 10, 7. Jahrgang, 11/2021
ISSN 2199-3564

Herausgeber
Dr. Sandra Michaela Ihne

Autoren
Dr. Sandra Michaela Ihne, Prof. Dr. Giovanni Palladini,
Dr. Laura Obici

Medical Writing
Philipp Grätzel von Grätz

Verlag
Deutscher Ärzteverlag GmbH
Dieselstraße 2, 50859 Köln
Geschäftsführung: Jürgen Führer, Patric Tongbhoiyai
Telefon 02234 7011-0 (Zentrale)

Druckerei:
L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG DruckMedien,
Marktweg 42, 47608 Geldern

Diese Sonderpublikation erscheint im Auftrag und inhaltlichen Verantwortungsbereich der Pfizer Pharma GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin.

Der Verlag kann für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen keine Gewähr übernehmen. Durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten, ist jeder Benutzer angehalten, festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten ist eine solche Prüfung besonders wichtig. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Diese Sonderpublikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs des Deutschen Ärzteverlages.

EDITORIAL

Die Amyloidose stellt eine seltene und in sich sehr heterogene Erkrankung dar, die ungeachtet der Disziplin in der Vergangenheit regelhaft nicht adressiert wurde: wenig bekannt, mühsam diagnostizierbar und kaum behandelbar. Das hat sich in den letzten Jahren zumindest in Teilen wesentlich geändert: Das Wissen über Amyloidose sowie die Awareness in diesem Bereich haben sich sehr positiv entwickelt, randomisierte Studien und neue Behandlungsmöglichkeiten werden zunehmend verfügbar und erfordern eine konsequentere und stärker standardisierte Diagnostik.

Trotzdem stellt uns die Versorgung der Amyloidose-Patienten weiterhin vor erhebliche Herausforderungen:

- Welche Symptome, klinischen Zeichen und Befunde sollten die Diagnostik triggern in Anbetracht fehlender spezifischer Frühsymptome? Welche Patientengruppen stellen Risikogruppen dar?
- Trotz Weiterentwicklung der Diagnostik ist die präzise Diagnosestellung weiterhin komplex und zeitaufwändig. Vielfache interdisziplinäre Interaktionen sind notwendig. Demgegenüber steht die prognostische Relevanz einer schnellen Diagnose und Therapieeinleitung, insbesondere bei Patienten mit kardialer Leichtketten-Amyloidose.
- Das erforderliche interdisziplinäre Management dieser komplexen Patientinnen und Patienten erfordert individuell an die Patienten angepasste Strukturen und ein reibungsfreies Ineinandergreifen der lokalen hausärztlichen und fachärztlichen Versorgung mit der im spezialisierten Zentrum. Jedes Glied dieser Versorgungskette ist essenziell für die optimale Betreuung dieser Patienten.

Viele, teils sehr unterschiedliche Diagnose- und Behandlungsalgorithmen wurden mit zunehmender Frequenz in der erst kurz zurückliegenden Vergangenheit von nahezu allen Disziplinen in nationalen und internationalen Journalen publiziert. Oft beschränkt sich die Herangehensweise auf die Perspektive einer einzigen Disziplin sowie einzelne Subtypen der Amyloidose. Ein umfassendes, Disziplinen übergreifendes Werk mit dem „Handwerkszeug“ für den täglichen Alltag für jedes ärztliche Glied der Versorgungskette von Amyloidose-Patienten gibt es bisher unseres Wissens nach nicht und würde den Umfang eines normalen Artikels sprengen.

Diese Lücke möchten wir mit der vorliegenden Publikation schließen. Sie gibt einen kompakten Überblick über die wichtigsten Formen der Amyloidose, erforderliche Diagnostik und Therapie, mit besonderem Fokus auf Transthyretin- und Leichtketten-Amyloidose und unter besonderer Berücksichtigung der kardialen Verlaufsform. Unser Ziel war es, möglichst klare „Fahrpläne“ für den Alltag zu geben. Im Wissen, dass diagnostische und therapeutische Algorithmen derzeit einem regen Wandel unterliegen, hoffen wir, Ihnen einen für den Moment und die nächsten Jahre hilfreichen Leitfaden an die Hand geben zu können.

Mit kollegialen Grüßen,
Dr. Sandra Ihne



Foto: Fotoatelier Albrecht

*Dr. med. Sandra Michaela Ihne
medius KLINIK Nürtingen
Medizinische Klinik und Poliklinik II &
Interdisziplinäres
Amyloidosezentrum Nordbayern
der Uniklinik Würzburg*



Foto: Dr. Andrea Foli

*Prof. Dr. med. Giovanni Palladini,
PhD
Amyloidosis Research and
Treatment Center & Dipartimento
di Medicina Molecolare
Fondazione IRCCS Policlinico
San Matteo
Präsident der Internationalen
Amyloidose-Gesellschaft (ISA)*



Foto: Italienische Gesellschaft für Innere Medizin

*Dr. med. Laura Obici
Amyloidosis Research and
Treatment Center
Fondazione
IRCCS Policlinico
San Matteo*

KONTAKTDATEN BEI FRAGEN

Dr. med. Sandra Michaela Ihne
Sektionsleitung & Oberärztin Hämatookologie
medius KLINIK Nürtingen
Klinik für Innere Medizin, Diabetologie, Gastroenterologie,
Tumormedizin und Palliativmedizin
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Auf dem Säer 1
72622 Nürtingen
Telefon: 07022 78-21401 (Frau Peters, Anmeldung
Amyloidoseambulanz)
E-Mail: s.ihne@medius-kliniken.de
Internet: www.medi-us-kliniken.de

*Medizinische Klinik und Poliklinik II,
Hämatologie der Universitätsklinik Würzburg*

*Interdisziplinäres Amyloidosezentrum Nordbayern
der Universitätsklinik Würzburg*

E-Mail: ihne_s@ukw.de

VON FRÜHDIAGNOSE BIS NACHSORGE

Amyloidose – Ein kurzer Leitfaden für die tägliche Praxis

Sandra Michaela Ihne, Giovanni Palladini, Laura Obici

Systemische Amyloidosen sind seltene Multisystemerkrankungen, die schwer zu diagnostizieren sein können, da das klinische Erscheinungsbild stark variieren kann. Die häufigsten Formen sind die Leichtketten (AL)-Amyloidose und die Transthyretin (ATTR)-Amyloidose. Insbesondere die kardi-ale Amyloidosemanifestation ist ein häufiger und wichtiger klinischer Phänotyp, der mit einer schlechten Prognose assoziiert ist und eine konsequente Diagnostik und Behandlung erfordert. Aber das Spektrum der Amyloidoseerkrankungen ist natürlich deutlich breiter.

Kapitel 1: Amyloidose – Was muss ich wissen?

1.1 Amyloidose verstehen

Amyloidose ist ein Oberbegriff, der eine Reihe von heterogenen Erkrankungen umfasst, die durch Ablagerung von fehlgefalteten Proteinen in Form von sog. Amyloid im Extrazellulär-raum charakterisiert sind [1]. Der klinische Phänotyp hängt nicht nur mit der Art des abgelagerten Proteins zusammen, sondern vor allem auch mit dem Muster und der Schwere der Organbeteiligung und der daraus resultierenden funktionellen Beeinträchtigung [2, 3]. Bisher wurden 36 Vorläuferproteine identifiziert, die unlösliche Amyloidfibrillen bilden können, die mit der Zeit akkumulieren [3]. Die Peptide aggregieren in einer antiparallelen Beta-Faltblatt-Struktur, die dem Amyloid seine charakteristischen ultrastrukturellen und farblichen Eigenschaften verleiht inklusive der typischen apfelgrünen Doppelbrechung nach Kongorot-Färbung unter polarisiertem Licht [2, 3].

Amyloid-Vorläuferproteine reichen von natürlich vorkommenden über abnorm konfigurierten bis zu physiologisch nicht vorhandenen

Proteinen [3]: Ein Beispiel sind amyloidogene, monoklonale freie Leichtketten, die von meist kleinen Plasmazellklonen produziert werden und primäre Strukturmerkmale und biophysikalische Eigenschaften aufweisen, die zu Ablagerung und unmittelbarer Kardiotoxizität führen [2]. Vorläuferproteine können auch mutierte Varianten natürlich vorkommender Proteine sein, z.B. bei hereditärer ATTR (ATTRv)-Amyloidose oder – wie bei Wildtyp-ATTR (ATTRwt)-Amyloidose – nicht mutierte Proteine, die intrinsisch amyloidogen sind [2, 3]. Schließlich kann sich auch eine Amyloidose entwickeln, wenn die Plasmakonzentration einiger Proteine langfristig (über Jahre) erhöht ist. Beispiele hierfür sind Serum-Amyloid A (SAA) bei AA-Amyloidose oder β_2 -Mikroglobulin bei der $\text{A}\beta_2\text{M}$ -Amyloidose bei Dialysepatienten [3].

Welche Mechanismen der Gewebeschädigung und Funktionsstörung der Organe zugrunde liegen, ist noch nicht vollständig geklärt. Die mechanische Beeinträchtigung von Gewebezellen und deren normaler Funktion, einschließlich proapoptotischer und zytotoxischer Effekte, spielt wahrscheinlich eine Schlüsselrolle [2]. Bei einigen Proteinen, wie

freien Leichtketten, wird eine direkte proteotoxische Aktivität als wichtigster Mechanismus der Organschädigung angesehen, insbesondere auch am Herzen [2]. Die Hintergründe des Organotropismus, d.h. wie die verschiedenen Amyloid-Vorläuferproteine ihre Zielorgane „aussuchen“, sind ebenfalls noch unklar [2, 4].

1.2 Klassifikation der Amyloidose

Das Wort „Amyloid“ wurde 1854 von Rudolf Virchow in die Medizin eingeführt. Der deutsche Pathologe dachte zunächst, dass die Substanz im Zusammenhang mit Cellulose oder Stärke stünde [3]. Obwohl schon bald klar wurde, dass Amyloid tatsächlich ein Protein ist, blieb die Pathophysiologie der Amyloidablagerungen jahrzehntelang unzureichend geklärt. Erst 1974 wurde die chemische Zusammensetzung der ersten beiden Amyloidfibrillen, nämlich Serumamyloid A und Leichtketten, auf dem zweiten Internationalen Amyloidose-Symposium in Helsinki präsentiert [3].

Heute wird die Amyloidose nach der Art des Vorläuferproteins klassifiziert [3]. Derzeit sind 36 Fibrillen-bildende Proteine in der Amyloid-Nomenklatur aufgeführt, die in der Regel alle 2 Jahre aktualisiert wird [3]. Einige Vorläuferproteine verursachen ausschließlich systemische, andere ausschließlich lokalisierte Amyloidosen [3]. Einige wenige, darunter freie Leichtketten, können sowohl zu systemischen als auch lokalisierten Erkrankungen führen [3]. Die jüngste Ausgabe der Amyloid-Nomenklatur, die während des International Symposium on Amyloidosis 2020 aktualisiert wurde, umfasst 18 systemische Formen und 22 lokalisierte Formen [3]. Tabelle 1 in Kapitel 1.3.3 bietet einen Überblick über die häufigsten und eine Auswahl eher seltener Amyloidformen [5].

1.3 Klinische Manifestationen der Amyloidose

1.3.1 Wie sieht Amyloidose aus?

Es gibt nicht den einen klinischen Phänotyp der Amyloidose. Die klinische Symptomatik hängt vom Vorläuferprotein ab und davon, welches Organ an sich und in welchem Ausmaß von den Amyloidablagerungen betroffen ist [3, 5]. Darüber hinaus gibt es keinerlei spezifische Frühzeichen für diese Erkrankungen.

Herz:

Eine kardiale Amyloidose verursacht typischerweise das klinische Bild einer Herzinsuffizienz mit z.B. Belastungs- und ggf. Ruhedyspnoe und peripheren Ödemen [2]. Der

Blutdruck kann hypotensiv sein, mit Schwindel und Synkopen bei einigen Patienten, oder kann sich bei einer zuvor bekannten Hypertonie unerwartet wieder normalisieren. Häufig vertragen die Patienten Betablocker und ACE-Hemmer nicht. Das EKG kann ebenfalls Hinweise liefern: Niedervoltage wird oft als typischer EKG-Befund beschrieben, ist jedoch eigentlich selten. Häufiger ist eine „relative“ Niedervoltage, die im Widerspruch zur linksventrikulären Wandverdickung in der Echokardiografie steht. Ebenso kann ein Pseudoinfarktmuster nachweisbar sein neben unspezifischen, nicht regional zuordenbaren EKG-Veränderungen [6]. Arrhythmien aller Art können beobachtet werden, sind jedoch nicht spezifisch für die Erkrankung. Die linksventrikuläre Wandverdickung, die nicht mit einer linksventrikulären Hypertrophie gleichzusetzen ist, ist ein klassisches, wenn auch unspezifisches echokardiografisches Merkmal der kardialen Amyloidose. Die Speckle-Tracking-Echokardiografie zeigt oft einen Erhalt der Kontraktilität in den apikalen Segmenten („*apical sparing*“), d.h. der linksventrikuläre Strain verschlechtert sich in der Regel später in apikalen als in den mittleren/basalen Segmenten des Myokards (vgl. Kapitel 2.3.2) [6].

Niere:

Typisches klinisches Erkennungsmerkmal der renalen Amyloidose ist die Proteinurie mit führender Albuminurie, die bis zum nephrotischen Syndrom und in fortgeschrittenen Stadien bis zum Nierenversagen reichen kann [1, 7].

Gastrointestinaltrakt:

Eine gastrointestinale Amyloidosemanifestation kann Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Dysphagie, Gewichtsverlust, Durchfall, Verstopfung und Meteorismus verursachen. Bei einigen Formen kann es gelegentlich zu gastrointestinalen Blutungen infolge der Amyloidose kommen [1].

Nervensystem:

Bei Befall des peripheren Nervensystems findet sich meist eine charakteristischerweise symmetrische und längenabhängige sensomotorische Polyneuropathie. Diese betrifft oft zunächst die sog. *small fibers*, wobei in frühen Stadien sensorische Defizite überwiegen. Auch das autonome Nervensystem kann betroffen sein, was zu Symptomen wie beeinträchtigter gastrointestinaler Motilität und gestörter Blasenfunktion bis hin zu orthostatischer Dysre-

gulation und erektiler Dysfunktion führt. Eine leptomeningeale Beteiligung ist selten, aber möglich, z.B. bei der ATTRv-Amyloidose [1].

Leber:

Die Ablagerung von Amyloid in der Leber kann das Lebervolumen erhöhen (Hepatomegalie) und zu einer erhöhten Lebersteifigkeit führen. Typisch sind erhöhte AP-Werte [7].

Weichgewebe:

Symptome und Befunde im Bereich des Weichgewebes sind bei der Amyloidose häufig und sehr variabel. Periorbitale Purpura (Abb. 1) und Makroglossie sind späte, aber pathognomonische Befunde einer AL-Amyloidose. Arthropathie, geschwollene Gelenke und Muskelschwäche können den Verdacht fälschlich auf



Abbildung 1 Periorbitale Purpura bei AL-Amyloidose

HINWEIS

Die ATTRv-Amyloidose wird autosomal dominant vererbt, die Penetranz ist sowohl innerhalb von Familien als auch regionsübergreifend variabel [2].

HINWEIS

Es gibt einige sehr seltene stabilisierende Mutationen, z.B. p.Thr139Met, die vor Amyloidbildung schützen.

rheumatische Erkrankungen lenken. Bei ATTRwt-Amyloidose findet sich häufig ein ein- oder beidseitiges Karpaltunnelsyndrom, das typischerweise anderen Organmanifestationen um Jahre vorausgeht. Claudicatio-ähnliche Symptome können auftreten, wenn sich Amyloid in den Gefäßwänden ablagert.

1.3.2 Die relevantesten Phänotypen – ein kurzer Überblick

Nachdem im vorherigen Abschnitt ein allgemeiner Überblick über die klinische Manifestation der einzelnen Organbeteiligungen gegeben wurde, werden im folgenden Abschnitt die wichtigsten Subtypen der Amyloidose mit Zusammenfassung ihrer pathophysiologischen Merkmale und der wichtigsten klinischen Phänotypen vorgestellt.

Transthyretin-Amyloidose

Das ursächliche Protein bei der Transthyretin-Amyloidose ist Transthyretin (TTR, auch Präalbumin genannt), ein Transportprotein von Thyroxin und Vitamin A, das von der Leber und

in sehr geringen Mengen (< 5 %) durch den Plexus choroideus und das retinale Pigmentepithel synthetisiert wird [2]. Der Mechanismus der TTR-Fibrillogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Zunehmende Evidenz aus *In-vitro*-Studien unter physiologischen Bedingungen deutet darauf hin, dass biomechanische Kräfte und proteolytische Spaltung eine wichtige Rolle spielen. Die Stabilität der Proteine wird beeinträchtigt und die Tetramerdissoziation sowie die Freisetzung von amyloidogenen (fragmentierten oder intakten) Monomeren gefördert [1, 7].

Die ATTR-Amyloidose tritt in 2 verschiedenen Formen auf:

- **Hereditäre ATTR (ATTRv)-Amyloidose mit mutiertem TTR:** Mehr als 100 Mutationen resultieren in gesteigerten amyloidogenen Eigenschaften von TTR, indem sie die Tetramerstabilität reduzieren, proteaseempfindliche Peptidschleifen freilegen und/oder die thermodynamische Instabilität von TTR-Monomeren erhöhen [2]. Es gibt einige sehr seltene stabilisierende Mutationen, z.B. p.Thr139Met, die vor Amyloidbildung schützen. Die ATTRv-Amyloidose wird autosomal dominant vererbt, die Penetranz ist sowohl innerhalb von Familien als auch regionsübergreifend variabel [2]. Insgesamt ist die ATTRv-Amyloidose selten – sie betrifft schätzungsweise nur 50.000 Patienten weltweit [1]. Die vorherrschende Organmanifestation (isolierter kardialer versus neurologischer versus gemischter Phänotyp) sowie der Zeitpunkt der Erstmanifestation (*early onset* versus *late onset*) und die Aggressivität des Krankheitsverlaufs werden durch die Mutation bestimmt. Die beiden am häufigsten beteiligten Gewebe sind das periphere und das autonome Nervensystem (25–50 %) und das Herz (25–50 %), aber auch Nieren (< 10 %) und Magen-Darm-Trakt (< 10 %) können betroffen sein. Einige Patienten zeigen zudem ophthalmologische Symptome (< 10 %), z.B. Glaskörpertrübungen. In seltenen Fällen kann eine leptomeningeale Beteiligung beobachtet werden, die sich typischerweise durch zerebrale Blutungen, Demenz, Ataxie, Spastik, Krampfanfälle und Schlaganfall-ähnliche Episoden äußert [5, 8]. Patienten mit einem vorherrschenden neurologischen Phänotyp weisen meist eine längenabhängige, symmetrische, axonale, sensomotorische Polyneuropathie auf [2, 5].

Form	Vorläuferprotein	Hereditäre Form	Beteiligte Organe						Sonstiges
			Niere	Herz	Leber	GIT	Nervensystem	Weichgewebe	
AL	Monoklonale freie Leichtketten	nein	++++	++++	++	++	+++	++	Erworbener Faktor-X-Mangel ++ Karpaltunnelsyndrom ++ Ruptur der Leber und Milz
ATTR	Wildtyp-Transthyretin	nein	-	++++	-	+	+ / ++	-	Karpaltunnelsyndrom +++ Lumbale Spinose +++ Bizepssehnenruptur +++
	Mutiertes Transthyretin	ja	+	+++	-	+	+++	-	Leptomeningeal + Glaskörpertrübungen
AA	Serumamyloid A	nein	++++	-	+	++	-	-	
Aβ ₂ M	β-2 Mikroglobulin	nein	-	-	-	-	-	++++	
AFib	Fibrinogen A α-Kette	ja	++++	-	+	-	-	-	
ALys	Lysozym	ja	+++	-	+++	+++	-	-	Ruptur der Leber und Milz
AApoA I / AApoA II	Apolipoprotein I und II	ja	++++	+++	+++	-	++	+	
ALect2	Chemotaktischer Faktor 2 für Leukozyten	ja	++++	-	-	-	-	-	
AGel	Gelsolin	ja	-	-	-	-	++++ (kraniale Neuropathie)	-	Dystrophie des Hornhautgitters

• **Wildtyp-ATTR (ATTRwt)-Amyloidose:** Im Gegensatz zur ATTRv-Amyloidose lagert sich bei der ATTRwt-Amyloidose Transthyretin-Protein vom Wildtyp ab. Es handelt sich um eine altersbedingte Erkrankung, die primär das Herz betrifft. Bei einigen ATTRv-Amyloidose-Mutationen, z.B. p.Val142Ile, kommt es zu einer late-onset-Kardiomyopathie, die eine ATTRwt-Amyloidose imitiert. Daher sollte bei allen Patienten mit nachgewiesener ATTR-Amyloidose eine genetische Testung nach entsprechender Aufklärung des Patienten/der Patientin sowie unter Einhaltung der aktuell gültigen lokalen Gendiagnostikgesetze erfolgen [2, 5]. Klinisch zeigen Patienten regelhaft eine Kardiomyopathie, u.U. begleitet von Arrhythmien und Leitungsblöcken. Eine begleitende, milde Polyneuropathie wird zunehmend häufiger berichtet, eine isolierte Polyneuropathie bei ATTRwt-Amyloidose ist jedoch eine Rarität. Anamnestisch finden sich bei vielen Patienten ein bilaterales Karpaltunnelsyndrom und/oder eine lumbale Spinalkanalstenose

aufgrund von Amyloidablagerung im Karpaltunnel bzw. Ligamentum flavum [2]. Die genaue Prävalenz der ATTRwt-Amyloidose ist unklar, sie ist aber sicherlich unterdiagnostiziert [1]. Autopsiedaten lassen darauf schließen, dass 25 % aller Menschen über 85 Jahre betroffen sind [9]. In einer Echokardiografie-basierten Screening-Studie fanden sich bei 13 % der Patienten über 60 Jahren mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (HFpEF) moderate bis schwere Amyloidablagerungen in der Szintigrafie [10]. Für Deutschland liegen bisher keine epidemiologischen Daten vor.

Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose)

Das Amyloid bei der AL-Amyloidose resultiert aus monoklonalen freien Leichtketten, die sich in einer Vielzahl von Geweben ablagern können, einschließlich Herz (75–80 %), Nieren (65 %), Leber (15 %), Weichgewebe (15 %), Nervensystem (10 %) und Magen-Darm-Trakt (5 %) [1, 5]. Wie oben erwähnt, ist die kardiale

Tabelle 1 Ein Überblick über ausgewählte häufige und weniger häufige Subtypen der Amyloidose und ihre typischen Zielorgane (modifiziert nach [5]). Die Pluszeichen erlauben eine qualitative Abschätzung der Häufigkeit.

Beteiligung kritisch und mit einer schlechten Prognose aufgrund der direkten Kardiotoxizität zirkulierender freier Leichtketten verbunden.

Der AL-Amyloidose liegt als klonale Erkrankung in der Regel eine Plasmazeldyskrasie, typischerweise eine monoklonale Gammopathie oder ein Multiples Myelom zugrunde. Etwa 50 % weisen eine Knochenmarkinfiltration von mindestens 10 % durch Plasmazellen auf, es erfüllen jedoch nur etwa 10 % die CRAB-Kriterien. Es fehlen derweil Daten bezüglich der SLiM-CRAB-Kriterien. Selten kann sich die AL-Amyloidose infolge eines B-Zell-Lymphoms entwickeln. Biologisch weisen die Plasmazellklone bei der AL-Amyloidose eine andere Häufigkeit von chromosomalen Veränderungen [11] und eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Proteasom-Hemmern auf als aberrante Plasmazellen bei Multiplem Myelom ohne begleitende Amyloidose.

Spezifische epidemiologische Daten zur AL-Amyloidose in Deutschland liegen nicht vor. Insgesamt beträgt die geschätzte Prävalenz gemäß Daten aus USA, Frankreich, Argentinien, England und Schweden 40–58/Million Personenjahre, die geschätzte Inzidenz 9–13/Million Personenjahre [12]. Das mittlere Alter der Patienten liegt im 7. Lebensjahrzehnt. Das sehr variable klinische Erscheinungsbild reicht u.a. von HFpEF über nephrotisches Syndrom und gastrointestinale Motilitätsbeschwerden und Blutung hin zu Hepatomegalie und Neuropathie. Das Risiko, eine AL-Amyloidose zu entwickeln bei bekannter monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder vorbestehendem Multiplem Myelom beträgt ca. 1 %, bei MGUS entspricht das einem relativen Risiko von 8,8 im Vergleich zu Patienten ohne MGUS [12–14].

AA-Amyloidose

Eine AA-Amyloidose kann begleitend zu chronisch-entzündlichen Erkrankungen aller Art auftreten, darunter beispielsweise rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und verschiedene chronische Infektionen, einschließlich HIV-Infektion [15, 16]. Sie wird durch Ablagerung von SAA verursacht, einem Akute-Phase-Protein mit anhaltend erhöhter Konzentration bei vielen immunologischen/entzündlichen Erkrankungen. Typischerweise entwickelt sich eine AA-Amyloidose erst nach

mehr als 10 Jahren unkontrollierter Entzündung.

Das wichtigste Zielorgan für SAA-Ablagerungen ist die Niere (> 90–95 %). AA-Amyloidosen können auch den Magen-Darm-Trakt (10–25 %), die Leber (< 10 %) und selten das Herz (10 %) betreffen [1, 5, 16]. Dementsprechend sind die führenden klinischen Symptome der AA-Amyloidose renaler Natur, die von Proteinurie über nephrotisches Syndrom bis hin zu chronischem Nierenversagen reichen. Die Proteinurie wird bei bis zu 95 % der Patienten beschrieben, und es hat sich gezeigt, dass sie die Prognose bestimmt [16].

Die Prävalenz variiert stark. Bei rheumatoider Arthritis wird beispielsweise eine Prävalenz von AA-Amyloidose zwischen 5 % und 78 % beschrieben, abhängig von der analysierten Patientengruppe. Vor dem Hintergrund zunehmend wirksamer antirheumatischer und entzündungshemmender Therapien nimmt die Prävalenz ab [16]. Insbesondere haben Biologika die Inzidenz von AA-Amyloidose bei rheumatischen und autoinflammatorischen Erkrankungen reduziert, aber auch hier ist das Ausmaß schwierig zu quantifizieren [15, 16].

Andere seltene Subtypen der Amyloidose

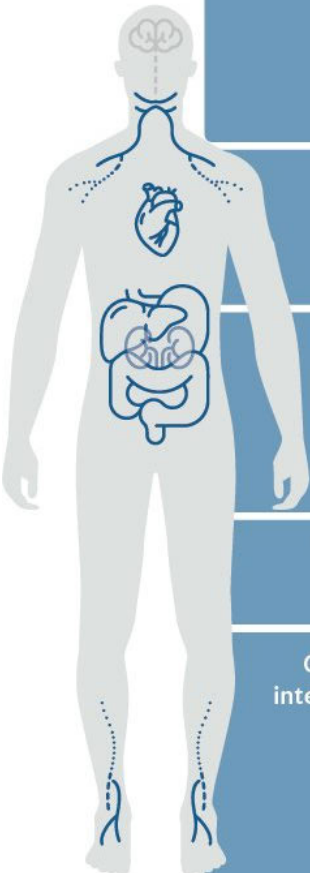
Die meisten anderen Amyloidosetypen sind sehr selten. Tabelle 1 bietet eine Übersicht über ausgewählte, relevante Subformen.

Lokalisierte Amyloidosen sind hauptsächlich lokalisierte AL-Amyloidosen. Sie resultieren aus lokal produzierten Leichtketten als Vorläuferprotein und können fast jedes Organ betreffen. Typischerweise manifestieren sie sich orbital, nasopharyngeal, laryngeal, pulmonal, kutan, in den Lymphknoten, im Gastrointestinaltrakt oder den Harnwegen. Nur sehr selten findet man lokalisierte Amyloidosen, die nicht vom Leichtkettentyp sind.

1.3.3 Differenzialdiagnose

Die Diagnose der Amyloidose wird oft (zu) spät gestellt: Bei etwa 20 % der Patienten wird die AL-Amyloidose mehr als 2 Jahre nach Einsetzen der Symptome erkannt [17]. In einer anderen aktuellen Publikation betrug die mediane Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur Diagnose 2,7 Jahre [18]. Etwa ein Drittel bis die Hälfte der Betroffenen konsultierte in dieser Zeit mindestens 5 Ärzte [17, 18].

Differenzialdiagnose...

möglicher
Amyloidoseformenjenseits der Amyloidose
(Auswahl)


Nervensystem	AL-Amyloidose +++ ATTRwt-Amyloidose ++ ATTRv-Amyloidose ++ (selten ZNS- bzw. leptomeningeale Beteiligung)	Leitsymptom: Polyneuropathie <ul style="list-style-type: none"> · Chronisch entzündliche, demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) · Chronische axonale idiopathische Polyneuropathie · Amyotrophe Lateralsklerose · Alkoholische Polyneuropathie · Diabetische Polyneuropathie · Paraneoplastische Neuropathie · Vitamin B12-Mangel · Hypothyreose · Lumbale Spinalkanalstenose
Herz	AL-Amyloidose ++++ ATTRwt-Amyloidose ++++ ATTRv-Amyloidose +++ AA-Amyloidose (+) AFib-Amyloidose (+) Lokalisierte Formen (+)	Leitsymptom: Linksventrikuläre Hypertrophie <ul style="list-style-type: none"> · Hypertensive Herzerkrankung · Sportlerherz · Hypertrophe Kardiomyopathie · Metabolische Kardiomyopathie (Morbus Fabry, Glykogen-Speicher-Krankheiten etc.) · Infiltrative Kardiomyopathien (Hämochromatose, Sarkoidose etc.)
Leber	AL-Amyloidose ++ AA-Amyloidose ++ AFib-Amyloidose + ALys-Amyloidose (+)	Leitsymptom: Hepatomegalie <ul style="list-style-type: none"> · Metabolische Lebererkrankungen (Steatosis hepatis, Morbus Gaucher etc.) · Entzündliche, infektiöse und nutritiv-toxische Lebererkrankungen (Virushepatitis, Leberzirrhose, Leberabszesse, Tuberkulose, Sarkoidose, primär biliäre Cholangitis [PBC], primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, etc.) · Infiltrative Lebererkrankungen (Lymphome, Leukämien, Lebertumoren, Metastasen etc.) · Rechtsherzversagen
Nieren	AL-Amyloidose ++++ AA-Amyloidose ++++ AFib-Amyloidose ++++ ATTRv-Amyloidose +	Leitsymptome: Nephrotisches Syndrom <ul style="list-style-type: none"> · Glomerulonephritiden (GN) mit nephrotischem Syndrom · Diabetische Nephropathie · CAST-Nephropathie · Nierenvenenthrombose
Gastrointestinaltrakt	AL-Amyloidose ++ AA-Amyloidose ++ ATTRwt-Amyloidose (+) ATTRv-Amyloidose + Lokalisierte Amyloidose +	Leitsymptome: Motilitätsstörungen, Durchfall, Obstipation, Maldigestion/-absorption, gastrointestinale Blutungen <ul style="list-style-type: none"> · Achalasie, Ösophagitis, Mallory-Weiss-Syndrom und andere Ösophagus-Erkrankungen · Infektionen, Intoxikationen, Nahrungsmittelallergien/-intoleranz · Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen · Malignome · Reizdarmsyndrom · Elektrolytstörungen · Exogene Pankreasinsuffizienz · Dünndarmerkrankungen (Zöliakie, Sartan-Enteropathie, Fruktose-Malabsorption, Laktoseintoleranz, Strahlenenteritis etc.) · Enterale Lymphabflussstörung (z.B. Morbus Waldmann, Morbus Whipple) · Angiodysplasien · Divertikulitis · Polyphen

Die Pluszeichen machen eine grobe Angabe über die relative Häufigkeit des jeweiligen Subtyps (selten (+), manchmal + bis sehr häufig ++++)

Aktuelle Daten zeigen analog eine mittlere bzw. mediane Verzögerung von 6,1 bzw. 3,4 Jahren für ATTRwt-Amyloidose und 5,7 bzw. 2,6 Jahre für ATTRv-Amyloidose-Patienten mit kardialem Phänotyp. Bei 34–57 % der Patienten wurde anfangs eine Fehldiagnose gestellt [19].

Warum ist die Verzögerung so groß? Erstens ist die Amyloidose eine seltene Erkrankung. Zweitens ist das Bewusstsein bei den

medizinischen Fachkräften immer noch gering. Darüber hinaus fehlen charakteristische Frühsymptome, die meisten initialen Symptome sind unspezifisch und werden vom Kliniker mit viel häufigeren Erkrankungen in Verbindung gebracht. In Anbetracht dessen gibt Abbildung 2 einen umfassenden, organbasierten Überblick über die verschiedenen Typen der Amyloidose sowie mögliche Differenzialdiagnosen über die Amyloidose hinaus.

Abbildung 2 Differenzialdiagnose der systemischen Amyloidose: Verschiedene Subtypen der Amyloidose betreffen Gewebe und Organe mit unterschiedlicher Häufigkeit, wie in Tabelle 1 dargestellt. Ein riesiges Spektrum von Nicht-Amyloid-Erkrankungen muss je nach Phänotyp darüber hinaus in Betracht gezogen werden (Auswahl, modifiziert nach [5]).

Kapitel 2: Diagnose Amyloidose – Wie komme ich dorthin?

Die Diagnose einer systemischen oder lokalisierten Amyloidose erfordert ein gezieltes und stringentes Vorgehen. Goldstandard für die Diagnose ist nach wie vor der histologische Nachweis von Amyloid mit nachfolgender Subtypisierung in einer Gewebebiopsie. Unter klar definierten Bedingungen, d.h. bei zweifelsfreiem Ausschluss einer Plasmazelldyskrasie und unter Verwendung klar definierter Radionuklide, ist die Diagnose der kardialen ATTR-Amyloidose auf nicht-invasive Weise durch Skelettszintigrafie möglich. Auch älteren Patienten sollte eine genetische Diagnostik angeboten werden. Die genaue Charakterisierung der Organbeteiligung ist unerlässlich.

2.1 Red Flags – Trigger für die gezielte Suche nach Amyloidose

Johann Wolfgang von Goethe wird der Satz zugeschrieben: „Man erblickt nur, was man schon weiß und versteht.“ Entsprechend erkennen wir als Ärzte nur Krankheiten und Symptommuster, an die wir gewöhnt sind – der Schlüssel ist daher, sich der seltenen Erkrankung Amyloidose bewusst zu sein. Sogenannte „Red Flags“ können in der täglichen Praxis helfen. Entsprechend der variablen klinischen Phänotypen der Amyloidose gibt es vielfältige derartige Warnsignale, die hauptsächlich mit der Organbeteiligung und teilweise mit Amyloidose-subtyp-spezifischen Mustern zusammenhängen.

Mit Blick auf eine mögliche *kardiale Amyloidose* [20] sollten folgende Befunde besondere Aufmerksamkeit wecken:

- Reduktion des globalen longitudinalen Strains bei Erhalt der Kontraktilität in den apikalen Segmenten („*apical sparing*“) in der Echokardiografie (Abb. 3),
- Diskrepanz zwischen Myokardmasse und QRS-Ausschlag im EKG (relative Niedervoltage),
- atrioventrikulärer Block bei linksventrikulärer Wandverdickung,
- echokardiografisch hypertropher Phänotyp mit assoziierten infiltrativen Merkmalen, einschließlich Verdickung von AV-Klappen,

interatrialem Septum und freier rechtsventrikulärer Wand,

- ausgeprägte extrazelluläre Volumenexpansion, abnormale Nullzeit oder diffuses *late gadolinium enhancement* in der kardialen Magnetresonanztomografie (MRT),
 - wiederholt gemessene, leicht erhöhte Troponinwerte ohne erkennbare Ursache.
- Das Leitsymptom Proteinurie mit führender Albuminurie ist typisch für eine *renale Amyloidose*.

Im Hinblick auf *neurologische Manifestationen* sind die folgenden Punkte zu erwähnen [8]:

- Rasch fortschreitende, symmetrische sensorimotorische Polyneuropathie (axonal, häufig beginnend als Small-fiber-Polyneuropathie),
- autonome Dysfunktion (orthostatische bedingte Hypotonie, Rückbildung einer vorbestehenden Hypertonie, gastrointestinale Motilitätsstörung, Miktionsstörung, erektile Dysfunktion),
- lumbale Spinalkanalstenose (häufig mit Verschlechterung trotz Operation),
- bilaterales Karpaltunnelsyndrom in der Vorgeschichte.

Warnzeichen bei *Patienten mit Plasmazellerkrankungen* [21] sind folgende:

- unklare Herzinsuffizienz und/oder Erhöhung der kardialen Biomarker (NT-proBNP und Troponin),

HINWEIS

Das klinische Erscheinungsbild kann Hinweise auf den zugrunde liegenden Amyloidsubtyp geben, ist jedoch nicht beweisend für die Diagnose. Entscheidend ist letztlich der histologische Amyloidnachweis mit nachfolgender Subtypisierung des Amyloids oder, bei der kardialen ATTR-Amyloidose, eine positive Skelettszintigrafie (Perugini II–III) bei Ausschluss einer monoklonalen Gammopathie.

- Makroglossie, periorbitale Purpura oder Weichteilschwellungen,
- unklare Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu Nierenversagen,
- Proteinurie bis hin zum nephrotischen Syndrom mit führender Albuminurie,
- unklare Hepatomegalie und/oder AP-Erhö-
hung,
- unklare nicht-diabetische Polyneuropathie,
- Diarrhoe.

Typisch für die ATTRwt-Amyloidose ist die Kombination aus HFpEF und die Vorgeschichte eines bilateralen Karpaltunnelsyndroms und/oder einer Bizepssehnenruptur, oft auch mit begleitender lumbaler Spinalkanalstenose.

AL-Amyloidose-Patienten wirken in der Regel signifikant „kränker“ als ATTR-Amyloidose-Patienten. Die Kombination aus Plasmazellerkrankung und Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und/oder gastrointestinalen Symptomen ist oft indikativ. Pathognomische, jedoch nicht beweisende und nur selten vorzufindende klinische Befunde für AL-Amyloidose sind periorbitale Purpura (Abb. 1) und Makroglossie. Bei der AA-Amyloidose ist eine Vorgeschichte langjähriger entzündlicher Erkrankungen als wichtigstes Warnzeichen anzusehen.

2.2 Die Diagnose der Amyloidose – allgemeine Herangehensweise

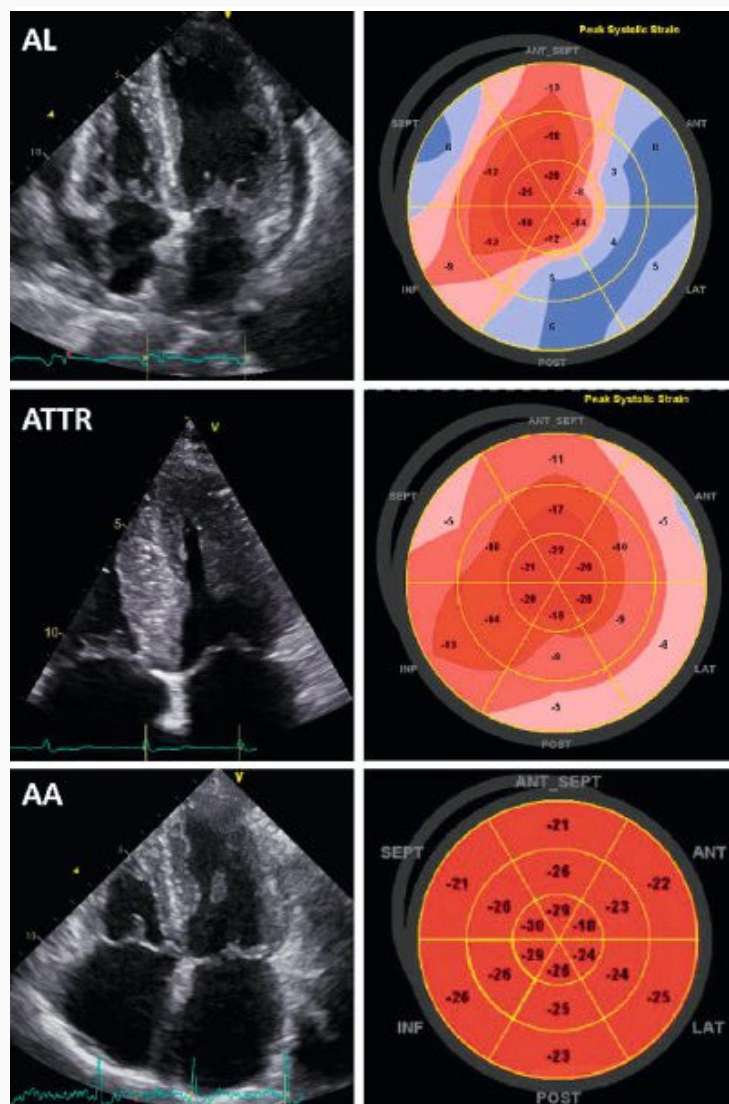
Die Diagnose der Amyloidose erfordert einen histologischen Nachweis von Amyloid mit nachfolgender Subtypisierung [7]. Aufgrund des einfachen Zugangs und der geringeren Invasivität mit einem geringen periinterventionellen Risiko, ist die abdominale Fettaspiration die Methode der Wahl für die Materialgewinnung [1, 2, 4]. Bei Diabetikern sollte dies nicht an den Injektionsstellen von Insulin durchgeführt werden, um falsch positive Befunde aufgrund der möglichen Ablagerung von Insulin als Amyloid zu vermeiden [22]. Findet sich im Bauchfett kein Amyloid, sollte eine Speicheldrüsenbiopsie in Betracht gezogen werden [10, 23, 81].

Direkte Organbiopsien sollten, sofern möglich, vermieden werden [1, 2]. Wenn die Diagnose jedoch anders nicht bestätigt werden kann und der klinische Verdacht weiterhin besteht, ist eine direkte Biopsie des betroffenen Organs indiziert [1, 2]. Normalerweise reicht eine Biopsie an einer Stelle für die Diagnose einer Amyloidose aus; das Muster und das Ausmaß der Organbeteiligung können nicht-invasiv mittels Bildgebung und Biomarker bestimmt wer-

den (siehe Kapitel 2.3.3) [7, 24]. Bei kardialer Amyloidose und ausgeschlossener monoklonaler Gammopathie ist eine nicht-invasive Diagnose möglich (vgl. Kapitel 2.4). Eine isolierte kardiale Amyloidose mit koexistenter Plasmazeldyskrasie stellt einen Sonderfall dar (Kapitel 2.3). In dieser Konstellation ist eine nicht-invasive Diagnose durch Skelettszintigrafie nicht möglich, sodass eine Myokardbiopsie bei Kongrot-negativer Bauchfett- und/oder Speicheldrüsenbiopsie immer angezeigt ist.

Bei potenziell erblichen Amyloidoseformen, z.B. nachgewiesener ATTR-, ALys- oder ApoAI-Amyloidose, sollte weiterführende genetische Diagnostik angeboten und nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung durchgeführt werden [2]. Die lokal geltenden gesetzlichen Vor-

Abbildung 3 Drei Beispiele einer kardialen Amyloidose in der Echokardiografie. Während die kardiale AL- und ATTR-Amyloidose regelhaft mit verdickten Wänden mit granular sparkling und apical sparing einhergehen, können diese Charakteristika auch fehlen, wie beim dargestellten Beispiel einer kardialen AA-Amyloidose.



HINWEIS

Nicht jede nachgewiesene Genmutation stellt eine Krankheits-verursachende Mutation dar. Die Amyloidogenität einer Mutation kann in entsprechenden Datenbanken geprüft werden.

HINWEIS

Präsymptomatische genetische Testung ist möglich unter Einhaltung der lokalen gesetzlichen Regularien. Sie sollte zunächst den Geschwistern der betroffenen Person und zudem den biologischen Kindern angeboten werden.

HINWEIS

Bei Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie oder Multiplem Myelom sollten auch Knochenmarkbiopsieproben mit Kongorot gefärbt werden.

HINWEIS

Die Echokardiografie kann wertvolle Hinweise auf die Verdachtsdiagnose „Amyloidose“ liefern, als Diagnostikum allein jedoch nicht die Diagnose beweisen. Zudem hat sie ihren Stellenwert bei der Verlaufsbeurteilung neben den kardialen Biomarkern.

schriften nach Gendiagnostikgesetz müssen berücksichtigt werden. Nicht jede nachgewiesene Genmutation stellt eine Krankheits-verursachende Mutation dar: Beim TTR-Gen sind beispielsweise verschiedene nicht-amyloidogene Mutationen, etwa p.Gly26Ser, und sogar TTR-stabilisierende Mutationen, wie p.Thr139Met, bekannt [2]. Die Amyloidogenität einer Mutation kann in entsprechenden Datenbanken wie z.B. www.amyloidosismutations.com geprüft werden.

Wird eine erbliche Form bestätigt, sollte dem Patienten und potenziell ebenfalls betroffenen Verwandten eine humangenetische Beratung angeboten werden. Präsymptomatische genetische Testungen können durchgeführt werden, um eine risikoadaptierte Beobachtung des Patienten und ein frühzeitiges Erkennen des Krankheitsbeginns zu ermöglichen. Laut aktueller deutscher Gesetzgebung ist bei asymptomatischen Angehörigen des Indexpatienten eine humangenetische Beratung vor der Testung verpflichtend durchzuführen durch einen Humangenetiker oder Arzt mit Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung.

Präsymptomatische genetische Untersuchungen sind zunächst für Geschwister relevanter als für Nachkommen, da Geschwister in der Regel vom Alter her zeitlich näher am potenziellen Erkrankungsbeginn liegen – oder vielleicht sogar bereits Symptome aufweisen und dann von der frühzeitigen Einleitung einer Behandlung profitieren, sofern diese verfügbar ist [25]. Geschwister der betroffenen Person sollten daher prioritär untersucht und getestet werden, noch vor den biologischen Kindern.

2.3 Diagnostische Tools und häufige Fallstricke bei der Amyloidosedidiagnose

2.3.1 Biopsie: Bauchfett, Speicheldrüse, Organbiopsie – egal?!

Typischerweise wird Amyloid durch die Kongorot-Färbung mittels der charakteristischen apfelgrünen Doppelbrechung in polarisiertem Licht nachgewiesen, die bereits in Kapitel 1 beschrieben ist [2]. Drei Methoden zur obligatorischen Bestimmung des Amyloidosesubtyps stehen zur Verfügung: Massenspektrometrie, lichtmikroskopische Immunhistochemie mit speziell angefertigten Antikörpern oder Immunelektronenmikroskopie mit kommerziellen Antikörpern [26, 27].

Die Massenspektrometrie wird mittlerweile als Goldstandard betrachtet. Eine lichtmikros-

kopische Immunhistochemie mit kommerziellen Antikörpern kann nicht immer zuverlässig zwischen AL- und ATTR-Amyloidose unterscheiden. Kommerzielle Antikörper zielen gewöhnlich auf die konstanten Regionen freier Leichtketten ab, abgelagerte Fragmente von Leichtketten bestehen jedoch typischerweise aus dem variablen Anteil und können nicht erkannt werden [21]. Darüber hinaus kann die Ablagerung als Amyloid zum Verschwinden des Ziel-Epitops führen [21]. Daher müssen vom Erwarteten abweichende Befunde in Frage gestellt werden und, falls erforderlich, die Subtypisierung mit einer alternativen Methode überprüft werden [26].

In Deutschland wird derzeit die lichtmikroskopische Immunhistochemie aufgrund ihrer besseren Verfügbarkeit primär eingesetzt. Die Immunelektronenmikroskopie ist nur sehr wenig verfügbar.

Die Sensitivität des Amyloidnachweises hängt von der Lokalisation der Biopsie, dem zugrunde liegenden Subtyp und, bei hereditären Formen, der zugrunde liegenden Mutation ab: Bei der kardialen AL-Amyloidose beträgt sie 84 % (78–88 %) im abdominalen Fett, aber nur 15 % (11–20 %) bei kardialer ATTRwt-Amyloidose [28]. Für ATTRv-Amyloidose wird die Mutations-übergreifende diagnostische Sensitivität auf etwa 45 % (36–54 %) geschätzt, für p.Val142Ile beträgt sie 33 %, für p.Thr80Ala 67 % [28]. Für den ATTR-Amyloidnachweis in anderen Organen ergibt sich eine Sensitivität von jeweils 91 % (für *early onset* p.Val50Met), 100 %, 92–100 % bzw. 79–80 % für Speicheldrüsen-, Myokard-, Nieren- bzw. Suralisbiopsien, mit konstant hoher Spezifität bis zu 100 % [8].

Bei Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie oder Multiplem Myelom sollten auch Knochenmarkbiopsieproben mit Kongorot gefärbt werden. Dies führt bei Kombination mit der Bauchfettbiopsie zu einer Erhöhung der diagnostischen Sensitivität von 69 % bzw. 75 % für Knochenmark- bzw. Bauchfettaspirat alleine auf 89 %, wenn beides zusammen genutzt wird [29].

2.3.2 Bildgebung – sagt ein Bild mehr als das andere?

Die Bildgebung spielt beim Screening, der Diagnosestellung und der (Verlaufs-)Beurteilung der kardialen Amyloidose eine große Rolle – hier werden regelmäßig Echokardiografie, kardiale MRT und Skelettszintigrafie eingesetzt. Je nach

klinischer Fragestellung variieren die Aussagekraft und der diagnostische Wert der einzelnen Modalitäten.

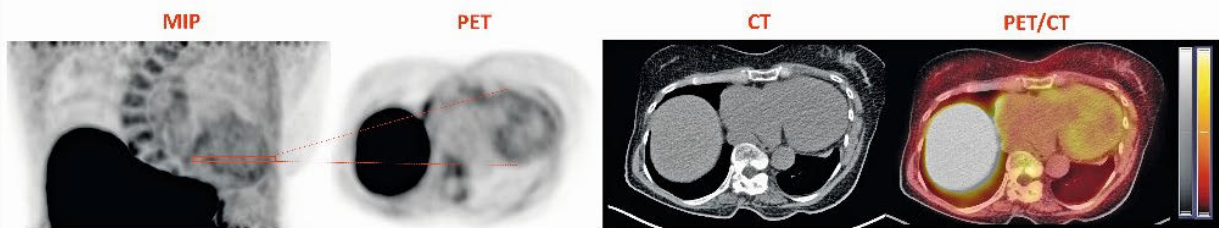
- Aus der **Echokardiografie** lässt sich der Verdacht auf eine kardiale Amyloidose ableiten, sie erlaubt jedoch ohne Hinzunahme additiver Diagnostik keine eindeutige Diagnose. Typischerweise zeigt das echokardiografische Bild eine restriktive Kardiomyopathie mit eingeschränkter diastolischer Funktion und erhaltener Ejektionsfraktion. Darüber hinaus können eine biventrikuläre Hypertrophie in Kombination mit einem sog. *granular sparkling* des Myokards, eine biventrikuläre Dilatation, eine Verdi-

MRT nicht für das Therapiemonitoring und als Trigger für die frühzeitige Anpassung von Therapien geeignet scheint. Dies gilt insbesondere für die AL-Amyloidose, bei der die direkte Kardiotoxizität den Hauptschädigungsmechanismus darstellt.

- Eine **Skelettszintigrafie** mit ^{99m}Tc -DPD, ^{99m}Tc -HMDP oder ^{99m}Tc -PYP ist zur nicht-invasiven Diagnose einer kardialen ATTR-Amyloidose etabliert, sofern eine Plasmazelldyskrasie ausgeschlossen ist [35–37]. Zu falsch positiven Befunden kann es kommen bei kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt [38], Perikarditis, Rippenfrakturen, kardiotoxischen

HINWEIS

Die Skelettszintigrafie erlaubt bei Ausschluss einer Plasmazelldyskrasie die Diagnose einer ATTR-Amyloidose. Die Möglichkeit potenziell falsch-positiver oder falsch-negativer Befunde muss berücksichtigt werden.



ckung des interatrialen Septums, gelegentlich ein Perikarderguss und ggf. eine mäßig ausgeprägte, pulmonale Hypertonie nachgewiesen werden, oft aber nur in fortgeschrittenen Stadien [30]. Eine zuverlässige Diagnose in frühen Stadien ist derzeit durch Echokardiografie nicht möglich. Bei einer Bewertung von Verlauf und Progression ist die Echokardiografie hilfreich, vor allem, weil sie breit verfügbar ist.

- Die besondere Stärke der **kardialen MRT** ist die hochauflösende morphologische und funktionelle Charakterisierung des Gewebes mittels *late gadolinium enhancement* (LGE) und T1-Mapping [31–33]. Mittels LGE können eine Vergrößerung des extrazellulären Raums aufgrund von Amyloidablagerung über die Verteilung des Kontrastmittels erkannt und ihr Umfang abgeschätzt werden. Typische LGE-Muster weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität (jeweils ca. 90 %) für die kardiale Amyloidose auf [34]. Beim T1-Mapping bildet sich eine kardiale Amyloidose typischerweise durch eine Verlängerung der T1-Zeit ab. Die standardmäßige Verlaufsbeurteilung der kardialen Amyloidose mittels MRT hat sich bislang nicht etabliert. Veränderungen des extrazellulären Volumens als Folge veränderter Mengen an abgelagertem Amyloid erfordern Monate, sodass eine kardiale

Myokardschädigungen – z.B. aufgrund von Hydroxychloroquin – oder bei niereninsuffizienzbedingten Veränderungen in Blutvolumen/Blutzusammensetzung [39]. Auch AL-, AA- und ApoAI-Amyloidosen können gelegentlich positive szintigrafische Befunde zeigen [35, 40, 41]. Falsch negative Befunde treten bei Verwendung ungeeigneter Tracer, z.B. ^{99m}Tc -MDP und bei bestimmten Phänotypen/Mutationen z.B. *early onset p.Val50Met* oder *p.Phe84Leu ATTRv-Amyloidose* auf [35, 42]. Versuche, die Skelettszintigrafie zur Amyloid-Quantifizierung und zur Beurteilung der Progression einer kardialen Amyloidose zu verwenden, haben ihren Weg in die Routine bisher nicht gefunden. Die Strahlenbelastung beträgt etwa 3 mSv und ist somit in der Größenordnung einer Organ-CT ohne Kontrastmittel oder eines rein diagnostischen Herzkatheters.

- Die **Positronen-Emissionstomografie** (PET) wird derzeit nicht in der klinischen Routine verwendet. In der Forschung werden insbes. Pittsburgh Compound B (PiB), ^{18}F -Florbetapir und ^{18}F -Florbetaben als Tracer verwendet, die spezifisch Amyloid zu identifizieren scheinen [40, 43, 44]. Erste Daten aus kleinen Fallreihen und Fallberichten deuten darauf hin, dass es auf diese Weise möglich ist, eine kardiale Amyloidose

Abbildung 4 Maximum-intensitätsprojektion (MIP) PET, CT und PET/CT bei einem Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose nach Applikation von ^{18}F -Florbetaben. Die PET/CT zeigt eine starke Tracer-Anreicherung im linken und, geringer ausgeprägt, im rechten Ventrikel.

HINWEIS

Die besondere Stärke der kardialen MRT ist die hochauflösende morphologische und funktionelle Gewebecharakterisierung des Myokards, sodass sie einen besonderen Stellenwert bei Abklärung eines Amyloidoseverdachts bzw. differenzialdiagnostischen Abgrenzung einnimmt.

HINWEIS

PET-CT sind aktuell kein etablierter Standard in der Diagnostik und Therapie der Amyloidose.

nicht-invasiv von einer hypertensiven Herzerkrankung zu unterscheiden (Abb. 4) [40, 43]. Darüber hinaus kann der ¹⁸F-Florbetaben-Retentionsindex bei der Identifizierung des Subtyps und der Beurteilung der Progression hilfreich sein, die Datenlage diesbezüglich ist jedoch noch gering und das Verfahren nicht validiert [40, 45].

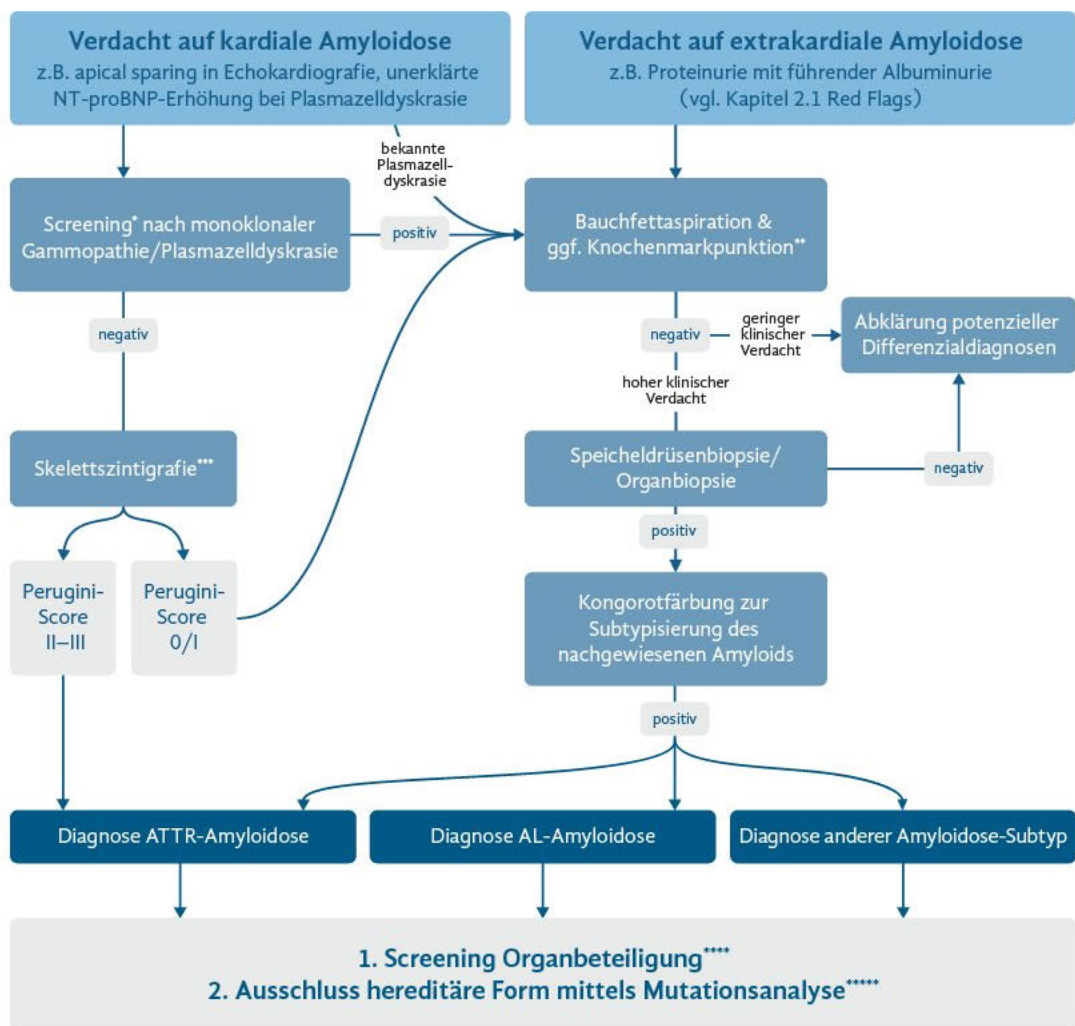
2.4 Diagnose-Algorithmus – der Spezialfall „kardiale Amyloidose“

Die kardiale Amyloidose spielt bei der Amyloidose-Diagnostik eine besondere Rolle, weil die

nicht-invasive Diagnose durch eine Skelettszintigrafie zunehmend Akzeptanz gefunden und sich mittlerweile weithin etabliert hat [21, 35]. Ein entsprechender Algorithmus ist in Abbildung 5 dargestellt.

In einem ersten Schritt sollten Patienten mit Verdacht auf kardiale Amyloidose auf monoklonales Protein hin untersucht werden [2, 35]. Dies erfordert die Bestimmung freier Leichtketten (FLC) im Serum und die Immundefixation aus Serum und 24h-Sammelurin [2, 35]. Die Immundefixation aus dem Serum zeigt eine Sensitivität von 71 %, die aus dem

Abbildung 5 Diagnostischer Algorithmus (modifiziert nach [2] und [21])



* Screening erfordert Bestimmung der freien Leichtketten kappa und lambda im Serum, Serumimmundefixation sowie Immundefixation aus 24h-Sammelurin
 ** Knochenmarkpunktion nur erforderlich bei positivem Screening auf Plasmazell-dyskrasie
 *** ^{99m}Tc-DPD, ^{99m}Tc-HMDP oder ^{99m}Tc-PYP, nicht ^{99m}Tc-MPD
 **** vgl. Tabelle 2 aus Kapitel 2
 ***** im Falle einer potenziell vererbaren Form

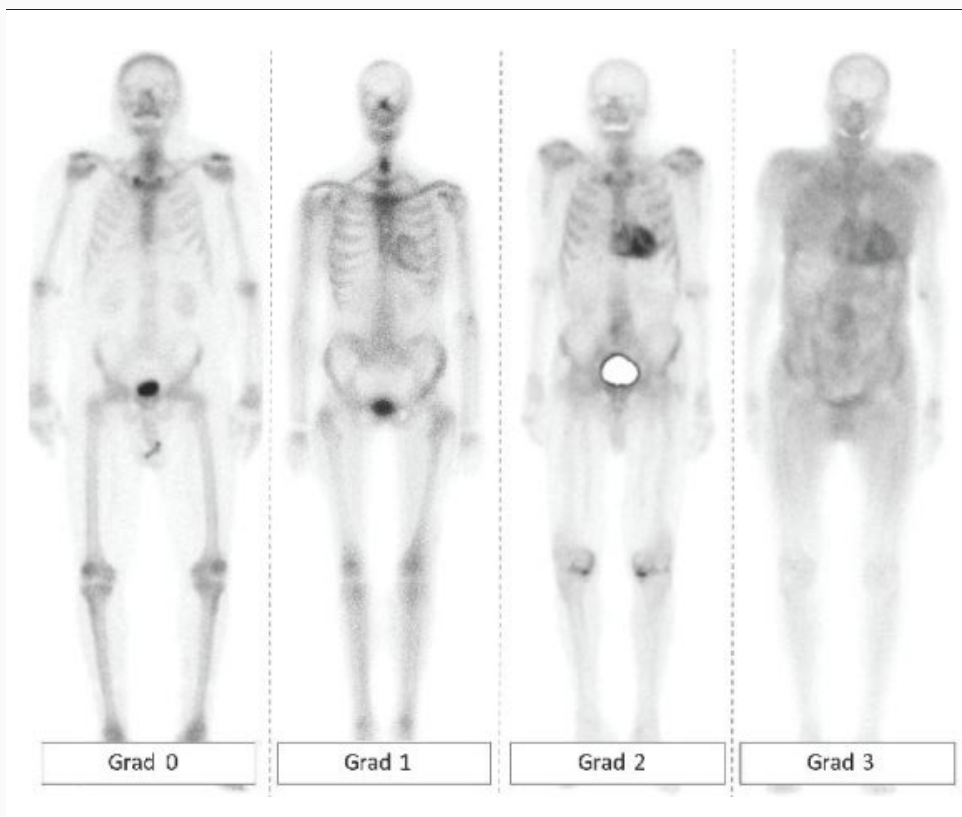


Abbildung 6 Szintigrafische Einteilung der kardialen Amyloidose nach Perugini [47];
Quelle Grad 1: Illustrative Darstellung in Zusammenarbeit mit Torbjörn Sundström, MD, PhD, Radiologie/ Nuklearmedizin, Umeå Universitätsklinik Schweden

24h-Sammelurin von 84 % [7]. Ein pathologisches FLC-kappa/lambda-Verhältnis findet sich bei 92 % der Patienten, sodass eine Sensitivität von 99 % erreicht wird, wenn die 3 Parameter kombiniert werden [7]. Die Nutzung des Spontanurins ist in diesem Zusammenhang nicht validiert.

Der Nachweis von monoklonalem Protein darf nicht mit der Diagnose einer AL-Amyloidose gleichgesetzt werden. Passend dazu, dass MGUS und ATTRwt-Amyloidose Erkrankungen des höheren Alters darstellen, findet sich bei etwa 20 % der ATTRwt-Amyloidose-Patienten eine koexistierende monoklonale Gammopathie. Außerdem wurde von Patienten mit gleichzeitigem Auftreten zweier Amyloid-Typen berichtet [46]. Daher ist eine nicht-invasive Diagnose einer kardialen Amyloidose bei Patienten, bei denen monoklonales Protein nachgewiesen wird, nicht zulässig [21, 35]. In diesen Fällen sollte ein histologischer Nachweis der Amyloidablagerung mit anschließender Subtypisierung, wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben, erfolgen.

Wurde eine monoklonale Gammopathie ausgeschlossen, können die Patienten mittels Skelettszintigrafie auf kardiales TTR-Amyloid

hin, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, untersucht werden [35].

Die Intensität der kardialen Tracer-Aufnahme bei der Skelettszintigrafie wird mit dem Perugini-Score (Abb. 6) beschrieben, wobei die Anreicherung in den Rippenknochen als Referenz dient [47]:

- *Grad 0*: keine kardiale Tracer-Anreicherung, normale Knochenanreicherung
- *Grad 1*: leichte kardiale Tracer-Anreicherung, geringer als Knochenanreicherung
- *Grad 2*: moderate kardiale Tracer-Anreicherung und etwas geringere Knochenanreicherung
- *Grad 3*: starke kardiale Tracer-Anreicherung mit wenig oder keiner Knochenanreicherung.

Die Diagnose einer ATTR-Amyloidose kann bei Traceranreicherung entsprechend Perugini-Score Grad 2 oder 3 gestellt werden [35, 47]. Bei Patienten mit Perugini-Score Grad 0- oder 1-Uptake ist eine weitere Untersuchung mittels Gewebebiopsie zur histologischen Bestätigung und Subtypisierung obligatorisch [2, 35].

Insgesamt wurden wenige Fälle beschrieben, in denen eine Skelettszintigrafie bei histo-

HINWEIS

Die Tracer ^{99m}Tc -DPD, ^{99m}Tc -PYP oder ^{99m}Tc -HMDP eignen sich als Diagnostika für den Nachweis einer kardialen ATTR-Amyloidose, nicht jedoch ^{99m}Tc -MDP.

HINWEIS

Der Nachweis einer Plasmazell Dyskrasie bzw. eines monoklonalen Proteins ist nicht mit der Diagnose einer AL-Amyloidose gleichzusetzen.

	Empfohlene Untersuchungen	Kriterien nach ISA (Gertz et al. 2005 und 2010)
Herz	EKG Echokardiografie kardiale Biomarker (NT-proBNP, hochsensitives Troponin) Langzeit-EKG 6-Minuten-Gehtest	Histologischer Nachweis von Amyloid durch endomyokardiale Biopsie bei Symptomatik oder laborchemischem Nachweis einer kardialen Beteiligung, <u>oder</u> echokardiografischer Nachweis einer mittleren Wanddicke > 12 mm in Abwesenheit von Hypertonie und anderen Herzerkrankungen mit Hypertrophie sowie Nachweis von extrakardialen Amyloid, <u>oder</u> NT-proBNP > 332 pg/ml in Abwesenheit von Niereninsuffizienz oder Vorhofflimmern sowie Nachweis von extrakardialen Amyloid <i>Hinweis: Ein normwertiges NT-proBNP macht eine kardiale AL-Amyloidose unwahrscheinlich, kann aber gelegentlich bei frühen Stadien einer ATTR-Amyloidose mit positiver Szintigrafie beobachtet werden [48, 49].</i>
Niere	Nierenfunktion (eGFR, Kreatinin) Proteinurie und Albuminurie im 24h-Sammelurin	Histologischer Nachweis von Amyloidablagerungen in der Nierenbiopsie in Kombination mit klinischem oder laborchemischem Nachweis einer Organfunktionsstörung, <u>oder</u> Proteinurie > 0,5 g/Tag im 24h-Sammelurin mit führender Albuminurie sowie Nachweis von extrarenalem Amyloid Hinweis: Andere Gründe für eine Proteinurie wie unkontrollierter Diabetes mellitus oder Bluthochdruck müssen ausgeschlossen werden. Eine Proteinurie mit führender Albuminurie ist charakteristisch für Amyloidose und ermöglicht die Differenzierung von einer CAST-Nephropathie.
Leber	AP Sonografie Abdomen (Lebergröße)	Interstitielle Ablagerungen von Amyloid in der Leberbiopsie und Nachweis einer Organfunktionsstörung, <u>oder</u> Hepatomegalie von > 15 cm ohne begleitende Herzinsuffizienz, gemessen mittels Radionuklid-Scan oder Computertomografie in Kombination mit extrahepatischem, histologischem Nachweis von Amyloid, <u>oder</u> erhöhte alkalische Phosphatase (> 1,5-faches der oberen Normgrenze) in Kombination mit extrahepatischem, histologischem Nachweis von Amyloid Hinweis: Die Diagnose einer Leberbeteiligung erfordert mehr als isolierte, vaskuläre Amyloidablagerungen in hepatischen Venolen oder Gefäßen der portalen Trias. Hepatomegalie ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund von Volumenrückstau bekannt, daher ist Hepatomegalie nur dann ein Kriterium, wenn keine dekompensierte Herzinsuffizienz vorliegt.
Nervensystem	neurologische Untersuchung, Elektrophysiologie, Schellong-Test und 24h-EKG (Beteiligung des autonomen Nervensystems), ggf. Sudoscan (nicht validiert)	<i>Peripheres Nervensystem:</i> Klinischer Nachweis einer symmetrischen, sensomotorischen, peripheren Neuropathie der unteren Extremitäten in Kombination mit Nachweis von extraneuronalem Amyloid, <u>oder</u> direkte Evidenz über eine Biopsie des N. suralis Hinweis: Ein Karpaltunnelsyndrom erlaubt nicht die Diagnose einer peripheren Nervenbeteiligung. <i>Autonomes Nervensystem:</i> Störung der Magenentleerung, Pseudoobstruktion, Blasenentleerungsstörung (nicht im Zusammenhang mit direkter Organinfiltration) Hinweis: Hypotonie ist ein Symptom, das schwer zuzuordnen ist – es kann ein Indikator für autonome Polyneuropathie sein, kann aber auch z.B. als Folge eines nephrotischen Syndroms bei Patienten mit Nierenbeteiligung auftreten.
GIT*	Anamnese Endoskopie einschließlich Biopsie, falls erforderlich	Biopischer Nachweis der Amyloidablagerung im Darm mit begleitenden Symptomen Hinweis: Isolierte vaskuläre Amyloidablagerungen in Darmbiopsien ohne begleitende gastrointestinale Symptome sollten nicht als „echte“ Organbeteiligung betrachtet werden, insbesondere nicht als Grundlage für Behandlungsentscheidungen.
Lunge	Lungenfunktionstest, CT Thorax	Biopischer Nachweis einer Organbeteiligung (transbronchiale Lungenbiopsie oder videogestützte thorakoskopische Biopsie) mit begleitenden Symptomen, <u>oder</u> typische radiografische Veränderungen einer diffusen interstitiellen Lungenerkrankung in Kombination mit Nachweis von extrapulmonalem Amyloid Hinweis: Die Mehrheit der Patienten leidet an nodulärer pulmonaler oder tracheobronchialer AL-Amyloidose, die lokalisierte Formen der AL-Amyloidose darstellen. Ein interstitielles Ödem aufgrund einer pulmonalen Stauung bei Herzinsuffizienz kann als pulmonale Beteiligung fehlinterpretiert werden!
Weichgewebe	Klinische Untersuchung	Klinischer Befund einer Makroglossie (mit submandibulärer Schwellung), rezidivierende periorbitale Purpura, klinische Arthropathie, Schulterpolster-Zeichen, Claudicatio-artige Beschwerden infolge von vaskulärem Amyloid, Myopathie in der Biopsie oder Pseudohypertrophie des Skelettmuskels, Lymphknotenschwellung (kann lokalisiert sein), Karpaltunnelsyndrom

(Weichgewebe ist definiert als Haut, Muskel und Temporalarterie gemäß [7]); * GIT: Gastrointestinaltrakt

Tabelle 2 Diagnostische Kriterien für die Organbeteiligung bei Amyloidose sowie jeweils empfohlene Untersuchungen gemäß ISA [7, 24]

logisch bestätigter ATTR-Amyloidose negativ war [42]. Ebenso können freie Leichtketten(-fragmente) in der Immunfixation selten unentdeckt bleiben. Im Zweifelsfall sollte eine Biopsie durchgeführt werden, um eine Amyloidose eindeutig nachzuweisen oder auszuschließen, wenn ein klarer klinischer Verdacht besteht.

2.5 Charakterisierung der Organbeteiligung und Stadieneinteilung

Wurde die Diagnose einer Amyloidose gestellt, sind die Charakterisierung der Organbeteiligung und die Bestimmung des Erkrankungsstadiums die wichtigen nächsten Schritte.

2.5.1 Charakterisierung der Organbeteiligung

Die Beurteilung der Organbeteiligung erfordert keine Biopsie aus jedem potenziell betroffenen Organ, sondern kann gemäß den von der International Society of Amyloidosis 2004 definierten und 2005 bzw. aktualisiert 2010 veröffentlichten, diagnostischen Kriterien erfolgen [7, 24] (Tab. 2).

2.5.2 Stadieneinteilung der Organbeteiligung bei AL- und ATTR-Amyloidose

Die kardiale Beteiligung ist bei der Amyloidose von prognostischer Relevanz. Für die kardiale AL- und ATTR-Amyloidose wurden Stadieneinteilungen entwickelt, die es ermöglichen, den Schweregrad der Organbeteiligung einzustufen und die Mortalität abzuschätzen [50–54]. Diese basieren hauptsächlich auf den kardialen Biomarkern NT-proBNP und Troponin, manchmal kombiniert mit der Nierenfunktion und/oder der Differenz der freien Leichtketten bei AL-Amyloidose. Eine Übersicht darüber finden Sie in [2].

Für die AL-Amyloidose hat sich in der klinischen Praxis eine modifizierte Form des Mayo Clinic Staging-Systems bewährt [50]. Sie verwendet Grenzwerte für NT-proBNP von 332 ng/l und für konventionelles Troponin T von 0,035 ng/ml bzw. Troponin I von 0,1 ng/ml, woraus sich 3 Risikogruppen ergeben und, basierend auf einer europäischen Kooperationsstudie, weitere Subgruppen für Patienten mit fortgeschrittener kardialer Amyloidose im Standard Mayo Clinic Stadium III. Für letzteres wird ein NT-proBNP-Grenzwert von 8500 ng/ml genutzt, der die beiden Subgruppen IIIA (NT-proBNP bis 8500 ng/ml) und -IIIB (NT-proBNP > 8500 ng/ml) abgrenzt [52]. Im

Revised Mayo Clinic Staging-System wird außerdem der Unterschied zwischen beteiligter und unbeteiligter freier Leichtkette (gemäß Freelite®-Assay) berücksichtigt [51].

Da konventionelles Troponin in der klinischen Praxis normalerweise nicht mehr bestimmt wird, wird derzeit ersatzweise ein Grenzwert von 54 pg/ml für hochsensitives Troponin T verwendet [53]. BNP sollte bei Patienten mit terminalem Nierenversagen gegenüber NT-proBNP bevorzugt werden, kann aber auch bei allen Patienten anstelle von NT-proBNP verwendet werden [55, 56].

Der klinische Nutzen von Klassifikations-schemata für ATTR-Amyloidose wurde bislang nicht prospektiv nachgewiesen [57–59]. Bisher gibt es zudem keine Stadieneinteilung für die selteneren Formen der kardialen Amyloidose.

Bei AL-Patienten ist neben der kardialen Beteiligung auch die renale Beteiligung von prognostischer Relevanz. Das Dialyserisiko kann anhand der eGFR und der Gesamtmenge an Proteinurie aus dem 24h-Sammelurin geschätzt werden [60, 61]: Für die Grenzwerte einer eGFR von 50 ml/min/1,73 m² und einer Proteinurie von 5 g/d beträgt das 2-Jahres-Risiko für den Beginn der Dialyse 0–3 %, wenn beide Grenzwerte nicht erreicht werden. Das Risiko steigt auf 11–25 %, wenn ein Kriterium erfüllt ist und auf 60–75 %, sobald beide Grenzwerte erreicht werden [60]. Auch das Proteinurie-eGFR-Verhältnis ermöglicht die Abschätzung des Risikos, innerhalb von 2 Jahren dialysepflichtig zu werden: Eine Ratio von < 30 bzw. 31–99 bzw. ≥ 100 ist mit einem 2-Jahres-Risiko für Progression zur Dialyse von 0 % bzw. 9 % bzw. 35 % assoziiert [61].

Kriterien für die Krankheitsprogression werden in Kapitel 3 besprochen.

Kapitel 3: Therapie der Amyloidose – Wie? Wann? Was? Wer?

Systemische Amyloidose ist keine homogene Erkrankung. Es gibt nicht die eine Therapie für jeden Patienten. Spezifische, krankheitsmodifizierende Behandlungsschemata sind primär auf ATTR-Amyloidose und AL-Amyloidose beschränkt. Die Wirksamkeit sowie die Auswirkungen auf Lebensqualität und Mortalität hängen vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns ab – je früher, desto besser. Insbesondere bei fortgeschrittener, kardialer AL-Amyloidose ist die Mortalität trotz wirksamer Therapiemöglichkeiten immer noch hoch. Eine frühzeitige Diagnose ist daher entscheidend, insbesondere für die Reduktion der Mortalität und der Krankheitslast. Darüber hinaus ist eine angemessene supportive Therapie zur Symptomkontrolle von größter Bedeutung für die Lebensqualität der Patienten. Strukturierte Nachsorgeschemata werden empfohlen.

3.1 Kausale Therapien bei den verschiedenen Amyloidoseformen

In diesem Kapitel werden die in Deutschland zugelassenen und verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten für die verschiedenen Formen der Amyloidose (Stand Juli 2021) zusammengefasst. Die Behandlung von Patienten mit systemischer Amyloidose unterliegt einer außerordentlichen Dynamik und ist Gegenstand sehr aktiver Forschung.

3.1.1 ATTR-Amyloidose

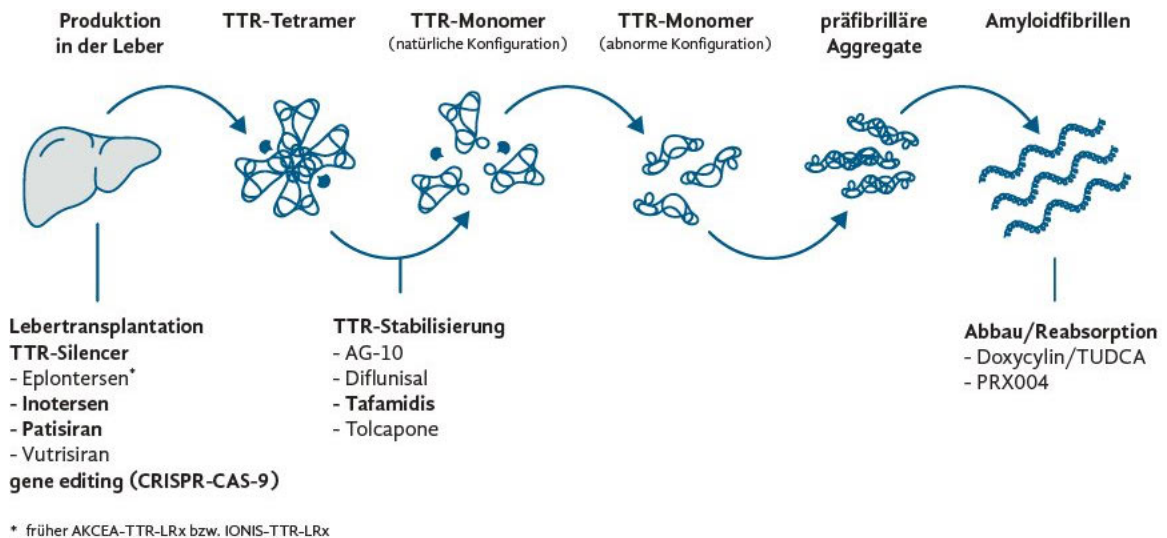
Verfügbare Therapieoptionen bei ATTR-Amyloidose

Jahrzehntelang war die einzige verfügbare, krankheitsmodifizierende Behandlung für ATTRv-Amyloidose eine Lebertransplantation, mit einer 20-Jahres-Überlebensrate von 55 % bei Patienten mit *early onset* p.Val50Met-Mutation [1]. In den letzten 10 Jahren haben nun aber 3 kausale Medikamente die Zulassung für ATTR-Amyloidose erhalten, insbes. ist auch die Wildtyp-Form nun behandelbar geworden. Die Indikation zur Behandlung hängt vom Typ der ATTR-Amyloidose (hereditär oder Wildtyp) und vom Mus-

ter und Schweregrad der Organbeteiligung ab (Kardiomyopathie; Polyneuropathie) [1]. Zudem befinden sich mehrere neue Medikamente derzeit in der klinischen Entwicklung. Die Medikamente greifen in verschiedene Schritte des Fibrillogeneseprozesses ein, um die Krankheitsprogression zu stoppen (Abb. 1) [1]. Zunächst kann die TTR-Synthese in der Leber durch die *Gene-Silencer* Inotersen und Patisiran unterdrückt werden [1]. Ein weiterer Ansatz, der von dem TTR-Stabilisator Tafamidis verfolgt wird, verhindert, dass die TTR-Tetramere zerfallen [1]. Eine dritte therapeutische Option wäre es, fehlgefaltete und aggregierte TTR-Monomere zu adressieren und/oder die Amyloidfibrillen aufzubrechen und so deren Abbau zu fördern [1]. Derzeit gibt es kein zugelassenes Medikament, das diesen Ansatz verfolgt.

Die klinischen Studienergebnisse, auf denen die Zulassung von Inotersen, Patisiran und Tafamidis beruht, sind in den Zulassungen zugrunde liegenden Produktmonografien detailliert aufgeführt [62–65].

In Europa sind Inotersen und Patisiran für erwachsene ATTRv-Patienten mit Polyneuro-



pathie im FAP-/Coutinho-Stadium I und Stadium II zugelassen (Tab. 3) [64, 65]. Tafamidis-Meglumin 20 mg ist zugelassen für erwachsene ATTRv-Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im FAP-/Coutinho-Stadium I [62]. Tafamidis 61 mg ist zugelassen für erwachsene Patienten mit Kardiomyopathie infolge einer ATTRv- oder ATTRwt-Amyloidose [63].

Zusammenfassend folgt die kausale Behandlung von ATTR-Amyloidose-Patienten dem einfachen Algorithmus, der in Abbildung 8 dargestellt ist:

Der Algorithmus unterscheidet zwischen ATTRv- und ATTRwt-Amyloidose, definiert auf Basis des Vorhandenseins bzw. Nichtvorhandenseins einer amyloidogenen TTR-Mutation, sowie dem Muster der Organbeteiligung. ATTRv-Patienten mit Polyneuropathie im FAP-/Coutinho-Stadium I können mit Tafamidis 20 mg, Patisiran oder Inotersen behandelt werden [62, 64, 65]. Bei ATTRv-Patienten mit Polyneuropathie im FAP-/Coutinho-Stadium II besteht die Wahl nur zwischen den beiden *Gene-Silencern* [62, 64, 65]. Bei Polyneuropathie gemäß FAP-/Coutinho-Stadium III gibt es

Abbildung 7 Von der TTR-Synthese zur Amyloid-Ablagerung: Die ATTR-Amyloidose bietet zahlreiche Ansatzpunkte für potenzielle kausale Therapien.

HINWEIS

Die Therapieentscheidungen basieren auf den FAP-/Coutinho-Stadien.

FAP- bzw. Coutinho-Stadium		PND-Score	
Stadium I	Erkrankung ist auf die unteren Gliedmaßen beschränkt; keine Gehhilfe erforderlich; leichte Schwäche der Streckmuskeln der großen Zehen	PND I	Sensorische Störungen in den Extremitäten; Gehfähigkeit erhalten
		PND II	Schwierigkeiten beim Gehen, aber kein Gehstock erforderlich
Stadium II	Progression der motorischen Symptome in den unteren Gliedmaßen mit Steppergang und distalen Amyotrophien; Muskeln der Hände verkümmern und werden schwach; Patient ist offensichtlich behindert, kann sich aber noch mit Hilfe fortbewegen.	PND IIIa	Gehen ist nur mit einem Stock oder einer Krücke möglich
		PND IIIb	Gehen ist nur mit 2 Stöcken oder 2 Krücken möglich
Stadium III	Patient ist auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig, allgemeine Schwäche und Areflexie	PND IV	Patient benötigt einen Rollstuhl oder ist bettlägerig

Tabelle 3 Einteilung der Polyneuropathie in FAP-/Coutinho- und PND-Stadien [8, 66]

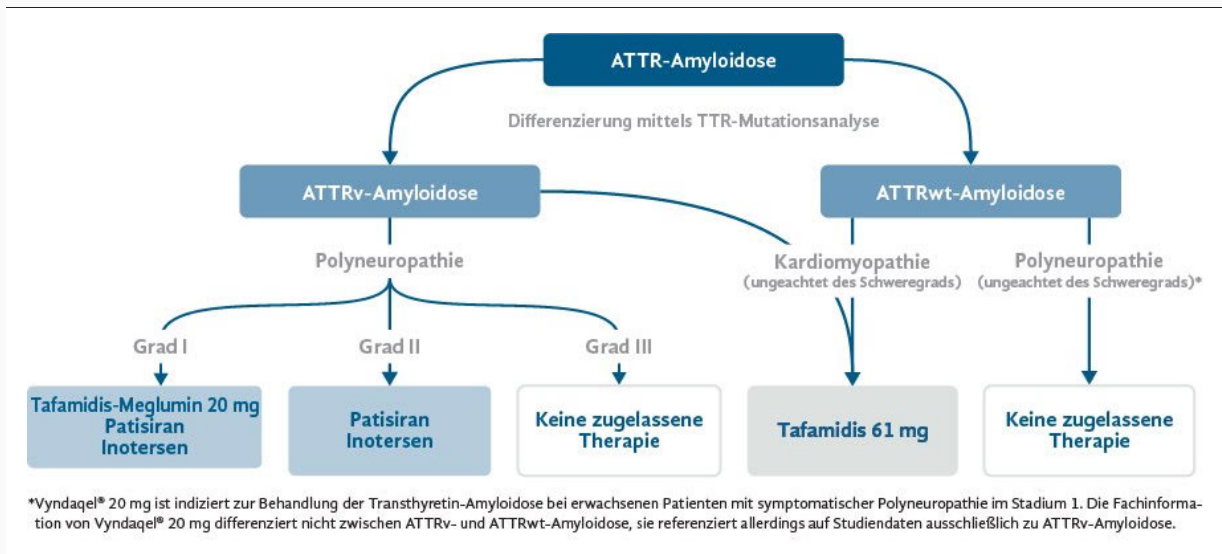


Abbildung 8 Behandlungsalgorithmus für ATTR-Amyloidose basierend auf den derzeit zugelassenen und verfügbaren kausalen Medikamenten in Deutschland. Die Therapieentscheidungen basieren auf den FAP-/Coutinho-Stadien und NICHT auf den PND-Stadien.

derzeit keine verfügbare, zugelassene Therapie [1, 62–65].

Sowohl ATTRv- als auch ATTRwt-Amyloidose-Patienten mit Kardiomyopathie haben Zugang zu Tafamidis 61 mg [63]. Für die sehr seltenen Patienten mit ATTRwt-Amyloidose, die eine isolierte Polyneuropathie ohne Kardiomyopathie aufweisen, gibt es derzeit keine zugelassene Therapie. Bei gemischtem Phänotyp einer ATTRv-Amyloidose stehen grundsätzlich mehrere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, nämlich *Gene-Silencer* in der Indikation „Polyneuropathie Grad I–II“ sowie der TTR-Stabilisator Tafamidis-Meglumin 20 mg in der Indikation „Polyneuropathie Grad I“ sowie Tafamidis 61 mg in der Indikation „Kardiomyopathie“. In diesem Fall sollte sich die Therapieentscheidung nach der erwarteten Wirksamkeit der Behandlung, der Aggressivität des Krankheitsverlaufs je nach TTR-Mutation, dem Sicherheitsprofil sowie den Präferenzen des Patienten und der Betreuer richten [25]. Grundsätzlich sollte bereits in der Firstline die maximal wirksame Therapie eingesetzt werden, insbesondere bei zu erwartendem aggressivem Krankheitsverlauf wäre eine *Gene-Silencer*-Therapie in der Firstline unter Berücksichtigung von Zulassungsstatus und Nebenwirkungen sinnvoll. Patienten mit nachgewiesener kardialer ATTRv-Amyloidose sollten daher vor Behandlungsbeginn zur Evaluierung aller potenziell möglichen Therapieoptionen auf das Vorliegen einer neurologischen Beteiligung hin untersucht werden.

Was ist zu erwarten?

Patisiran, eine alle 3 Wochen intravenös zu verabreichende siRNA-Therapie, wurde bei 225 ATTRv-Amyloidose-Patienten in der Phase-III-Studie APOLLO untersucht [65, 67]. Nach 18 Monaten zeigten die Patienten in der Behandlungsgruppe eine signifikante Verbesserung von $6,0 \pm 0,7$ Punkten im zusammengesetzten modifizierten Neuropathy Impairment Score (mNIS+7), dem primären Endpunkt, während die Patienten in der Placebogruppe eine Verschlechterung um $28,0 \pm 2,6$ Punkte aufwiesen ($p < 0,001$) [67]. Alle sekundären Endpunkte einschließlich Lebensqualität, autonome Dysfunktion und 10-Minuten-Gehtest fielen ebenfalls zugunsten von Patisiran aus [67]. In der echokardiografischen Substudie, die 56 % der Studienpopulation umfasste, wurde eine Abnahme der mittleren linksventrikulären Wanddicke (Differenz 0,9 mm, $p = 0,017$) beobachtet [68]. In einer Post-hoc-Studie wurden bei den behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo weniger kardial bedingte Krankenhausaufenthalte und eine geringere Gesamtmortalität festgestellt, außerdem eine Verringerung der mittleren Wanddicke des linken Ventrikels (Differenz 0,9 mm, $p = 0,017$) [68]. Bezüglich Sicherheit und Verträglichkeit ist das Profil des Medikaments günstig, wobei es sich bei den unerwünschten Ereignissen meist um infusionsbedingte Reaktionen von leichter bis mittelschwerer Natur handelt [67]. Zur Vorbeugung sollten die Patienten eine Prämedikation erhalten, die aus einem intravenösen Kortikosteroid,

HINWEIS

Eine vollständige Charakterisierung der Organbeteiligung sowie eine Mutationsanalyse sollten vor einer Therapieentscheidung bei ATTR-Amyloidose vorliegen.

oralem Paracetamol und intravenösen H₁- und H₂-Antagonisten besteht [65].

Inotersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches einmal wöchentlich subkutan verabreicht wird. Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der Phase-III-Studie NEURO-TTR beurteilt, an der 172 Patienten teilnahmen [69]. Die Patienten unter Behandlung mit Inotersen zeigten eine signifikant geringere Krankheitsprogression (Differenz im mNIS+7 –19,7 Punkte, p < 0,001) und eine besser erhaltene Lebensqualität [69]. Thrombozytopenie und Glomerulonephritis waren schwerwiegende, wenn auch sehr seltene unerwünschte Ereignisse. Wegen des Thrombopenierisikos sollte unter Therapie mit Inotersen die Thrombozytenzahl alle 2 Wochen und die Nierenfunktion alle 3 Monate kontrolliert und ggf. die Dosis angepasst werden [64].

Der TTR-Stabilisator Tafamidis-Meglumin 20 mg wurde bei ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium I und einem Karnofsky-Performance-Status ≥ 50 in einer 18-monatigen placebokontrollierten Phase-III-Studie mit 125 Patienten mit p.Val50Met-Mutation untersucht [70]. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Neuropathy Impairment Score der unteren Extremität (NIS-LL) mit einer Responder-Rate von 45,3 % im Behandlungsarm und 29,5 % im Placebo-Arm [70]. Die medikamentös bedingten unerwünschten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Es gibt keine spezifischen Überwachungsanforderungen [62].

Bei ATTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie kann eine TTR-stabilisierende Langzeitbehandlung mit Tafamidis einen signifikanten Überlebensvorteil bringen [71]. Gezeigt wurde das in der Zulassungsstudie ATTR-ACT, in der 441 ATTR-CM-Patienten (Wildtyp und hereditär) randomisiert 4 × 20 mg Tafamidis-Meglumin (dosisäquivalent zu 61 mg Tafamidis [72]) oder 20 mg Tafamidis-Meglumin oder Placebo erhielten. Die Formulierung Tafamidis

61 mg für die ATTR-CM wurde entwickelt, damit Patienten nur eine Weichkapsel täglich einnehmen müssen. Bei der gemeinsamen Auswertung der beiden Verumarme reduzierte Tafamidis-Meglumin im Vergleich zu Placebo die Gesamtmortalität um 30 % (29,5 % vs. 42,9 %; HR 0,70; 95%-KI 0,51–0,96) und kardiovaskuläre Krankenhausaufenthalte um 32 % (0,48 vs. 0,70 pro Jahr; 95%-KI 0,56–0,81) nach 30 Monaten [71]. Die ersten signifikanten Effekte auf die Mortalität werden nach etwa 18 Monaten sichtbar [71]. Auch die Veränderung im 6-Minuten-Gehtest und der mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-OS) gemessenen Lebensqualität wurden positiv beeinflusst [71]. Inzidenz und Art der unerwünschten Ereignisse waren zwischen Tafamidis und Placebo ähnlich [71]. Es gibt keine spezifischen Überwachungsanforderungen [63].

Stadieneinteilung und Kriterien für die Krankheitsprogression bei ATTR-Amyloidose

Bei ATTR-Amyloidose gibt es bisher keine validierten Kriterien für das Ansprechen auf die Behandlung und die Krankheitsprogression.

Ein Expertengremium hat kürzlich 11 messbare Merkmale in 3 verschiedenen Bereichen „klinisch/funktionell“, „Biomarker“ und „Bildgebung/EKG“ als Entscheidungsgrundlage bei Patienten mit kardialer ATTR-Amyloidose vorgeschlagen [73]. Ein erfülltes Kriterium aus jedem Bereich sollte die Mindestanforderung für die Definition eines kardialen Progresses sein [73]. Der klinische Verlauf anderer Organmanifestationen sollte ebenfalls berücksichtigt werden. Die Beurteilung anhand dieser Kriterien sollte in einem relativ kurzen Zeitrahmen (6–12 Monate) nach Diagnose oder Behandlungsbeginn vorgenommen werden [73]. Obwohl dieses Schema noch nicht validiert wurde, kann es in der täglichen Praxis hilfreich sein (Tab. 4).

HINWEISE

Kausale Medikamente können bei der ATTR-Amyloidose die Krankheitsprogression verzögern und eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen. *Gene-Silencer* haben ggf. sogar das Potenzial, eine Verbesserung zu erreichen; systematische Studien diesbezüglich stehen jedoch noch aus.

Klinisch und funktionell	Labor-Biomarker	Bildgebung und EKG
<ul style="list-style-type: none"> – Zunahme der durch Herzinsuffizienz bedingten Krankenhausaufenthalte – Verschlechterung der NYHA-Klasse – Verschlechterung der Lebensqualität, z.B. KCCQ 5–10 Punkte, EQ-5D 10 % – Reduktion der Gehstrecke um 30–40 m in 6 MWT alle 6 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> – 30 %iger Anstieg von NT-proBNP (Cut-off 300 pg/ml) – 30 %iger Anstieg von Troponin – Fortschreiten des NAC-Stadiums 	<ul style="list-style-type: none"> – Zunahme der linksventrikulären Wanddicke um 2 mm – Zunahme des Grades der diastolischen Dysfunktion – Veränderung der systolischen Funktion (≥ 5 %ige Abnahme der LVEF; ≥ 5 ml Abnahme des Schlagvolumens; ≥ 1 % Zunahme des GLS) – Neu auftretende Reizleitungsstörung

Tabelle 4 Kriterien für die Beurteilung der Krankheitsprogression der kardialen ATTR-Amyloidose einschließlich vorgeschlagener Schwellenwerte nach [73] (6 MWT: 6-Minuten-Gehtest; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NAC: National Amyloidosis Centre; GLS: Global Longitudinal Strain)

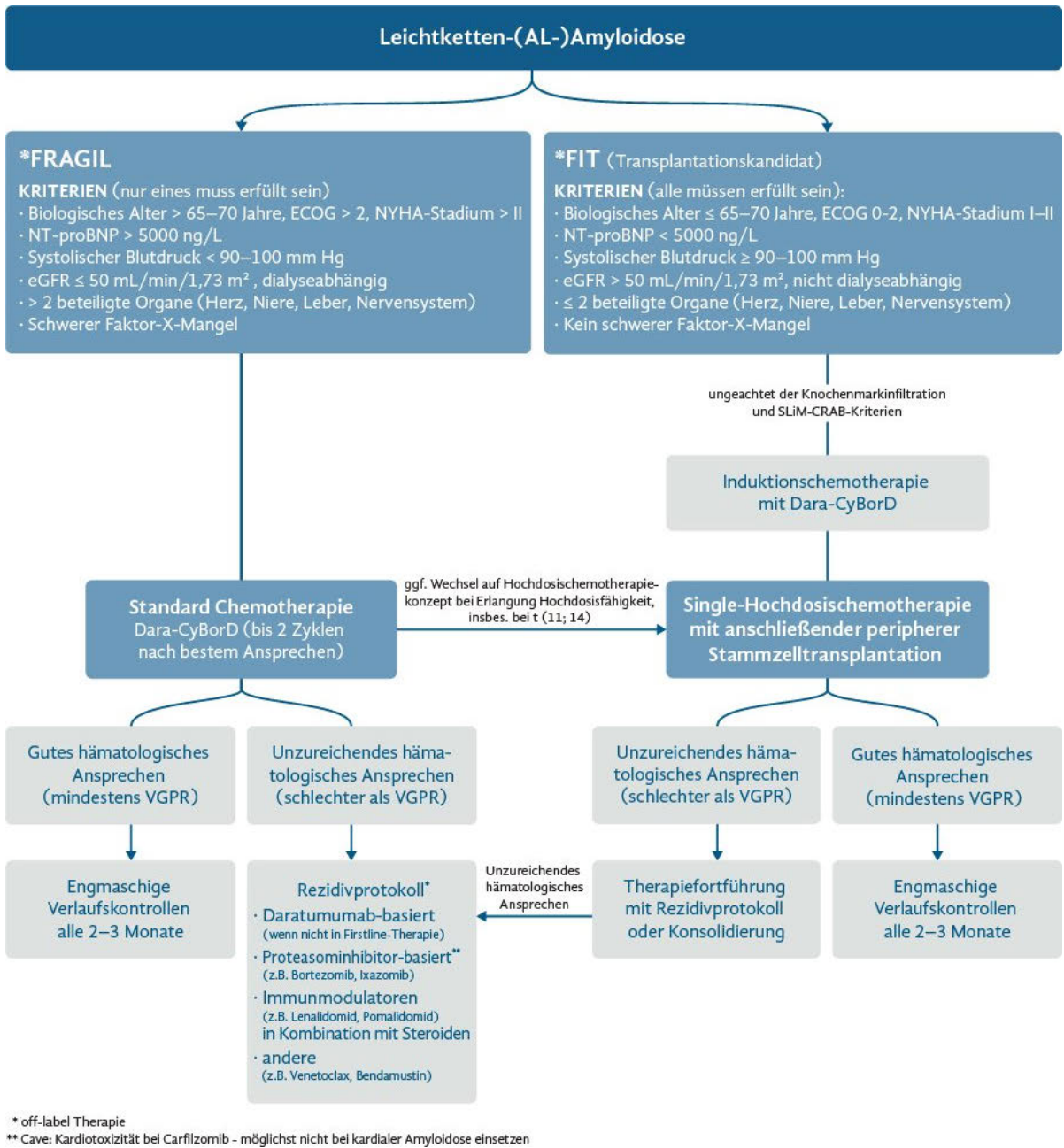


Abbildung 9 Behandlungsalgorithmus für systemische AL-Amyloidose unter Berücksichtigung der Neuzulassung von Daratumumab sowie mSMART-Therapieempfehlungen nach [11]

3.1.2 AL-Amyloidose Therapieoptionen und -strategien bei AL-Amyloidose

Da die AL-Amyloidose durch eine klonale B-Zell-Erkrankung verursacht wird, in der Regel eine Plasmazelldyskrasie, erfolgt die Behandlung analog zur Behandlung eines Multiplen Myeloms [1]. Die Therapieentscheidungen müssen jedoch genauer und sehr viel umsichtiger auf

den Allgemeinzustand der Patienten sowie auf das Muster und die Schwere der Organbeteiligung abgestimmt werden. Es wird nicht nur die zugrunde liegende hämatologische Erkrankung behandelt, sondern die durch die Grunderkrankung verursachten Schädigungen der betroffenen Organsysteme müssen unabhängig von der hämatologischen Behandlung durch Supportivtherapien gezielt adressiert werden. Zu Beginn

der Therapie sind die behandlungsbezogene Morbidität und Mortalität daher höher bei Patienten mit AL-Amyloidose als bei Patienten mit der alleinigen hämatologischen Grunderkrankung ohne assoziierte Amyloidose. Langfristig ist die Prognose der Amyloidose-Patienten aber besser, da die zugrunde liegenden Plasmazellklone oft klein und nicht sehr aggressiv sind. Die Patienten sollten, basierend auf der Eignung für eine Hochdosis-Chemotherapie, wie in Abbildung 9 dargestellt, nach „fit“ und „fragil“ stratifiziert werden [1, 21].

Aufgrund von Alter, Nierenfunktion und Ausmaß der Herzinsuffizienz werden nicht mehr als 20–25 % der Patienten für die Hochdosistherapie infrage kommen [2]. Reduzierte Hochdosis-Protokolle werden nicht empfohlen [11]. Bisher richtete sich die Induktions-Chemotherapie nach dem Umfang der Knochenmarksinfiltration und den CRAB-Kriterien [1, 2]. Angesichts aktuell publizierter Daten sind sich die meisten Experten heute einig, dass eine Induktionstherapie mit Daratumumab-CyBorD auch bei Patienten mit geringer Knochenmarksinfiltration zum Einsatz kommen sollte, da die Ansprechraten so hoch sind [11, 75, 76]. „Fragile“ Patienten sollten die Standard-Chemotherapie auf Basis von Proteasom-Inhibitoren erhalten [1, 77].

Da die subkutane Form des monoklonalen Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab in Kombination mit CyBorD in Deutschland seit Ende Juni 2021 für die Behandlung von neu diagnostizierter AL-Amyloidose bei Erwachsenen neu zugelassen ist, sollte Daratumumab in Kombination mit CyBorD (Dara-CyBorD) bei Patienten ohne Kontraindikationen in der Erstlinienbehandlung gegenüber CyBorD bevorzugt werden [11, 21, 74, 78].

Aus der ANDROMEDA-Studie wurden im Juni 2020 Zwischenergebnisse berichtet, mit einer medianen Nachbeobachtung von 18 Monaten [79], die finalen Ergebnisse wurden im Juli 2021 publiziert [78]. Es wurden insgesamt 388 Patienten randomisiert. Eine hämatologische Komplettremission (CR) nach den Kriterien der Internationalen Gesellschaft für Amyloidose wurde bei 54 % der Patienten unter Dara-CyBorD und bei 27 % unter CyBorD erreicht ($p < 0,0001$). Das Gesamtansprechen lag bei 92 % vs. 77 % und 79 % vs. 49 % erreichten eine sehr gute partielle Remission (VGPR). Auch die Überlebensrate ohne wesentliche Organfunktionsverschlechterung war unter der Therapie mit Dara-CyBorD im

Vergleich zu CyBorD allein deutlich besser, mit einer Hazard Ratio für Progression von 0,58 ($p = 0,024$). Die kardialen Ansprechraten nach 6 Monaten betragen 42 % für Dara-CyBorD sowie 22 % für CyBorD ($p = 0,0029$) und für die renale Beteiligung 53 % sowie 24 % ($p < 0,0001$).

Beurteilung des Ansprechens

Die Beurteilung des Ansprechens ist bei der Behandlung der AL-Amyloidose von zentraler Bedeutung [2, 60, 80–82]. Das hämatologische Ansprechen kann anhand serologischer Parameter (dFLC, Immunfixation von Serum und 24h-Urin) sofort abgeschätzt werden, während das Organansprechen um Monate verzögert sein kann [82, 83]. Da das hämatologische Ansprechen ein starker Prädiktor für das Organansprechen ist und Alternativen fehlen, wird die Behandlungsentcheidung in der Regel anhand des hämatologischen Ansprechens getroffen [11].

Es gibt Qualitäten des hämatologischen Ansprechens, die für den 3-Monats-Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn validiert sind (Tab. 5) [11, 83]: CR, VGPR, partielles Ansprechen (PR), kein Ansprechen (NR) und Progress (PD). Das Behandlungsziel sollte die bestmögliche hämatologische Remission sein, mindestens aber VGPR [11]. In der Praxis sollte die Beurteilung des Ansprechens alle 2–3 Zyklen erfolgen [11]. Die Behandlung kann 2–3 Zyklen nach Erreichen des besten hämatologischen Ansprechens beendet werden [1, 2].

Bei unzureichendem Ansprechen – definiert als fehlendes Erreichen einer PR nach 2 Zyklen oder VGPR nach 4 Zyklen oder nach Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation – sollte sofort auf eine Zweitlinientherapie umgestellt werden [11]. Daratumumab kann eine Option bei nicht vorbehandelten Patienten sein (off-label in Rezidivsituation) [21]. Eine Gesamtansprechrates von bis zu 76 % ist auch bei stark vorbehandelten AL-Amyloidose-Patienten zu erwarten [21]. Andere Behandlungsmöglichkeiten (off-label) sind Proteasom-Inhibitoren (wenn nicht refraktär) oder IMiD-basierte (z.B. Lenalidomid oder Pomalidomid) Behandlungsregime, Bendamustin, Venetoclax usw. [11].

Bei rezidivierender oder refraktärer AL-Amyloidose kann die Wiederholung erfolgreicher Erstlinientherapien mit langfristiger Remission eine Option sein [2]. Weitere verfügbare, aber

HINWEIS

Bisher sind nur Daratumumab in Kombination mit einem Behandlungsschema aus Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (CyBorD) in der Erstlinie [74] sowie Steroide für die Behandlung bei AL-Amyloidose zugelassen.

HINWEIS

Behandlungsziel ist die bestmögliche hämatologische Remission, mindestens aber VGPR. Die Beurteilung des Therapieansprechens sollte auf Basis der hämatologischen Remission alle 2–3 Zyklen erfolgen.

HINWEIS

Bei unzureichendem Ansprechen sollte sofort auf eine Zweitlinientherapie umgestellt werden.

HINWEIS

Eine Rezidivtherapie sollte bereits bei serologischem Progress eingeleitet werden.

Tabelle 5 Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens bei AL-Amyloidose [2, 60, 80–82]

Qualität des Ansprechens		Definition
Hämatologisches Ansprechen	Komplettremission (CR)	Negative Immunfixation aus Serum und 24h-Urin und normales FLC-Verhältnis (nicht notwendig, wenn nicht-involvierte FLC > involvierte FLC) dFLC < 40 mg/l (<i>low-burden</i> AL-Amyloidose < 10 mg/l)
	Sehr gute partielle Remission (VGPR) Partielle Remission (PR) Stabile Erkrankung (SD) Progress (PD)	FLC-Abnahme > 50 % gegenüber dem Ausgangswert Kriterien für andere Ansprechqualitäten sind nicht erfüllt Bei CR: jedes nachweisbare monoklonale Protein oder abnormes Verhältnis der freien Leichtketten (die Leichtketten müssen sich verdoppeln) Bei PR: 50 %iger Anstieg des M-Proteins im Serum auf > 0,5 g/dl oder 50 %iger Anstieg des M-Proteins im Urin auf > 200 mg/Tag (sichtbarer Peak muss vorhanden sein) Anstieg der freien Leichtketten um 50 % auf > 100 mg/l
Organansprechen	Herz	Verbesserung des NYHA-Stadiums um 2 Klassen bei unveränderter Diuretikadosis, <u>oder</u> Abnahme von NT-ProBNP um 30 % (mindestens 300 mg/l)
	Niere	Reduktion der Proteinurie um 50 % bei stabiler Nierenfunktion
	Leber	50 %ige Abnahme des über den Normalbereich erhöhten AP-Werts
	Andere	Keine Kriterien definiert

noch nicht zugelassene Behandlungsmöglichkeiten sind oben erwähnt und ausführlicher zusammengefasst in [21] und [2, 84]. Bisher gibt es keine klar definierten Regeln für den Behandlungsbeginn bei Patienten mit Rezidiv [2]. Grundsätzlich ist es wichtig, bei serologischer Progression frühzeitig zu reagieren und nicht auf potenziell irreversible Organschäden zu warten [1, 2, 11].

Bei Patienten mit *low-burden* AL-Amyloidose, die durch einen initialen dFLC-Wert von 20–50 mg/l definiert ist, werden angepasste Responsekriterien verwendet, nach denen eine VGPR durch einen dFLC-Wert < 10 mg/l definiert wird [85]. Das Organansprechen sollte anhand international definierter, hauptsächlich Biomarker-basierter Ansprechkriterien bewertet werden, die in Tabelle 5 zusammengefasst sind [83]. Potenzielle Störfaktoren wie Flüssigkeitsretention, Niereninsuffizienz und eine artifizielle Erhöhung kardialer Biomarker durch Medikamente wie Immunmodulatoren müssen bei der Interpretation des Organansprechens berücksichtigt werden.

3.1.3 Andere Arten von systemischer Amyloidose
Abgesehen von ATTR-Amyloidose und AL-Amyloidose gibt es derzeit keine explizit in der Indikation „Amyloidose“ zugelassenen krankheitsmodifizierenden Therapien für die anderen Formen systemischer Amyloidose. Die Behandlung von AA-Amyloidose sollte darauf abzielen, das SAA zu supprimieren, indem die zugrunde liegende entzündliche Erkrankung wirksam behandelt wird [15]. Ziel-SAA im

Serum sollte < 10 mg/l sein. In sorgfältig ausgewählten Fällen, in denen es keine validierten Behandlungsmöglichkeiten für die zugrunde liegende Erkrankung gibt, kann eine IL-1- oder IL-6-Blockade mit z.B. Anakinra oder Tocilizumab (off-label) gerechtfertigt sein, um die Nierenfunktion zu erhalten [15].

Eine optimale supportive Therapie und das Management von Komplikationen ist bei all diesen Erkrankungen besonders wichtig. Potenzielle Amyloidosesubtyp-spezifische Komplikationen – wie spontane Milz- und Leberrupturen bei ALys-Amyloidose – sollten mit den Patienten besprochen und Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, z.B. eine enge Zusammenarbeit mit lokalen Chirurgen bei ALys-Amyloidose aufgebaut werden, um im Fall von Blutungen rasch reagieren zu können.

3.2 Nachsorge

3.2.1 Nachsorge bei symptomatischen Patienten
Die Nachsorgeschemata variieren je nach Amyloidoseform und hängen vom klinischen Phänotyp, dem natürlichen Krankheitsverlauf, der Therapie, den Bedürfnissen der Patienten und den Präferenzen der Klinik ab.

In Tabelle 6 werden Nachsorgeschemata für Patienten mit nachgewiesener AL-Amyloidose, ATTR-Amyloidose und AA-Amyloidose vorgeschlagen. Diese basieren auf verfügbaren Positionspapieren und Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften wie der ESC [86] und der DGHO [87] sowie auf den Empfehlungen nationaler und internationaler Amyloidose-Experten [11, 88].

HINWEIS

Die kardiale MRT und die Knochenszintigrafie spielen derzeit bei der Responsebeurteilung keine Rolle.

Subtyp	Intervalle	Notwendige Untersuchungen
AL-Amyloidose	2–3 Monate, abhängig vom Therapieansprechen	<p>Allgemeine und hämatologische Untersuchung einschließlich Beurteilung des hämatologischen und Organansprechens:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Anamnese, klinische Untersuchung → Quantifizierung der freien Leichtketten und Immunglobuline, Serumelektrophorese, Serumimmundefixation, Urinimmundefixation aus 24h-Sammelurin → Blutbild und Serumchemie einschließlich NT-proBNP, Troponin und AP → Proteinurie und Albuminurie im 24h-Urin, Serum-Kreatinin, eGFR → ggf. bedarfsadaptiert weitere Staginguntersuchungen bei zugrunde liegendem Multiplem Myelom (z.B. Ganzkörper-Osteo-CT/MRT zur Verlaufskontrolle von Osteolysen) oder B-Zell-Lymphom (z.B. CT-Untersuchung zum Restaging von Lymphommanifestationen) → Beurteilung der Lebensqualität <p>Bei kardialer Beteiligung:</p> <ul style="list-style-type: none"> → NYHA-Stadium → Kardiale Biomarker (NT-proBNP, Troponin) → EKG → Echokardiografie → 24h-Langzeit-EKG (einmal jährlich) <p>Bei renaler Manifestation:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Nierenfunktion (eGFR, Kreatinin) → Proteinurie und Albuminurie im 24h-Urin → Nephrologische Mitbeurteilung <p>Bei gastrointestinaler Beteiligung oder Malnutrition: Ernährungszustand (Gewicht, modifizierter BMI), Präalbumin im Serum</p> <p>Bei Leberbeteiligung: AP, Abdomensonografie (Lebergröße)</p> <p>Bei neurologischer Beteiligung: keine validierten Empfehlungen</p> <p>Bei diffuser Lungenbeteiligung: Lungenfunktionstest, CT-Scan (Intervalle je nach klinischem Ermessen)</p>
ATTRwt-/ATTRv-Amyloidose	3–12 Monate	<p>Kardiologische Untersuchung (alle 6 Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> → Anamnese, klinische Untersuchung → Blutbild und Serumchemie einschließlich NT-proBNP und Troponin → EKG → Echokardiografie → 24h-Langzeit-EKG (alle 1–2 Jahre) → Beurteilung der Lebensqualität, z.B. KCCQ <p>Neurologische Beurteilung (alle 3–12 Monate, je nach Coutinho-Stadium)</p> <ul style="list-style-type: none"> → Anamnese u.a. in Bezug auf sensomotorische und autonome Symptome, Schmerzmittel → Neurologische Untersuchung (qualitativer sensorischer Status, Muskelkraft, Gangsicherheit, Sehnenreflexe) → Paraklinische Untersuchungen (Nervenleitgeschwindigkeiten; sofern small fiber-Polyneuropathie noch nicht nachgewiesen: quantitative sensorische Tests, sudomotorische Tests [nicht als Verlaufsparemeter in der klinischen Routine etabliert]) → Klinische Scores und Fragebögen (NIS, PND/Coutinho-Stadien, COMPASS-31, R-ODS, Norfolk QoL) <p>Nur ATTRv-Amyloidose: Ophthalmologische Beurteilung (einmal jährlich)</p>
AA-Amyloidose	3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> → Anamnese, klinische Untersuchung → Blutbild und Serumchemie einschließlich CRP, BSG, Serum-Amyloid A, NT-proBNP und AP → Proteinurie und Albuminurie im 24h-Sammelurin → Beurteilung der Krankheitsaktivität der zugrunde liegenden entzündlichen Erkrankung, soweit erforderlich

Tabelle 6 Orientierungshilfe für Subtyp-spezifische Nachsorgeschemata bei Patienten mit nachgewiesener Amyloidose (6 MWT: 6-Minuten-Gehtest; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

– 2 eindeutige oder bestätigte Testergebnisse ohne klinische Symptome.

Quantifizierte oder objektive Symptome oder Anzeichen, die eindeutig mit dem Auftreten einer symptomatischen ATTR-Amyloidose assoziiert sind, sind definiert als sensomotorische Neuropathie, autonome Neuropathie oder neurogene/sexuelle Dysfunktion, kardiale Beteiligung und renale oder okuläre Beteiligung [25].

3.3 Supportive Therapie und Symptomkontrolle

Kausale Therapien stellen nur einen Eckpfeiler der Behandlung dar. Ebenso wichtig – und bei vielen Amyloidosetypen sogar die einzige verfügbare Option – sind die supportive Therapie und die Symptomkontrolle [1, 2]. Die Art der Organbeteiligung ist der wichtigste Faktor, der die Art der Therapie in diesen Fällen bestimmt, und es sollten Spezialisten wie Kardiologen, Neurologen, Nephrologen und Gastroenterologen einbezogen werden.

Kardiale Beteiligung

- Optimierung des Flüssigkeitsmanagements durch Diuretika, vorzugsweise Schleifendiuretika und, falls toleriert und notwendig, Spironolacton. Die Patienten sollten ein Herzinsuffizienz-Tagebuch führen, in dem Körpergewicht, Blutdruck und Herzfrequenz idealerweise 2-mal täglich dokumentiert werden. Sie sollten angewiesen werden, sich im Falle einer überschießenden oder kontinuierlichen Gewichtszunahme umgehend an ihren Arzt zu wenden. Eine bedarfsadaptierte Anpassung der Diuretikatherapie ist hilfreich, teilweise kann diese von den Patienten selbst vorgenommen werden. Die Nierenfunktion muss in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
- Optimierung der zusätzlichen Herzinsuffizienzmedikation – Betablocker und ACE-Hemmer werden von vielen Patienten nicht vertragen und müssen ggf. abgesetzt werden.
- Komplikationen wie Rhythmusstörungen, z.B. Vorhofflimmern müssen unmittelbar und konsequent behandelt werden.
- Bei unklaren Synkopen sollte versucht werden, die Ursache zu ermitteln, ggf. ist ein Herzschrittmacher oder ein ICD erforderlich. Der Nutzen eines prophylaktischen ICD ist jedoch nicht erwiesen [89].
- Patienten sollten zu körperlicher Aktivität ermutigt werden, Überanstrengung sollte vermieden werden.

Neurologische Beteiligung

- Adäquate analgetische Therapie (z.B. Gabapentin, Pregabalin, Opiode, Amytriptylin usw.) bei neuropathischen Schmerzen, frühzeitige Anbindung an einer Schmerzambulanz, vorzugsweise Behandlung mittels multimodaler Behandlungskonzepte.
- Eine autonome Neuropathie kann zu symptomatischer Hypotonie führen. Diesen Patienten sollten Kompressionsstrümpfe bei fehlenden Kontraindikationen verordnet werden. Auch Midodrin und Fludrocortison können eine Option sein, da sie bei ausgeprägter Hypotonie den Blutdruck stabilisieren können und auf diese Weise z.B. Stürze vermieden werden können.
- Hochfrequente Physiotherapie zum Erhalt der Mobilität.

Gastrointestinale Beteiligung

- Obstipation, Diarrhoe und verminderte gastrointestinale Motilität sollten analog der jeweiligen Leitlinien behandelt werden.
- Komplikationen sollten angemessen und konsequent behandelt werden, insbesondere gastrointestinale Blutungen erfordern umgehende Gegenmaßnahmen.
- Eine Ernährungsberatung ist vor allem im Hinblick auf eine adäquate Gesamtkalorienzufuhr sinnvoll, kalorienreiche Getränke bzw. -angereicherte Trinknahrung können hilfreich sein. Bei manchen Patienten kann eine parenterale Ernährung über einen Port erforderlich werden.

Unabhängig von der Art des betroffenen Organs ist es sehr sinnvoll, den Sozialdienst frühzeitig einzubinden und dem Patienten unter Einbeziehung der Angehörigen verständlich zu erklären, welche Art von Unterstützung in den verschiedenen Stadien der Erkrankung und unter Nennung der jeweiligen Voraussetzungen zur Verfügung steht. Wenn möglich sollte ein Schwerbehindertenausweis beantragt werden. Rehabilitationsangebote sind zwar nicht spezifisch für Amyloidose verfügbar, jedoch für die jeweiligen Leitsymptome vorhanden und sind hilfreich. In späteren Krankheitsstadien kann die Involvierung eines Pflegedienstes erforderlich werden.

Die psychische Belastung durch die Krankheit ist enorm. Daher sollten auch psychologische und psychoonkologische Unterstützungsmöglichkeiten angeboten und die Patienten aktiv ermutigt werden, diese in Anspruch zu nehmen.

Patienten-Selbsthilfegruppen bieten eine Austauschplattform für Betroffene. Sie können

besonders beim Umgang mit der Amyloidose im Alltagsleben von großem Wert sein. Eine Liste der verfügbaren Selbsthilfegruppen findet sich auf S. 28.

Zusätzliche therapeutische Überlegungen

Amyloidose ist eine schwere, chronisch-progressive Erkrankung mit limitierten therapeutischen Optionen. Der natürliche Krankheitsverlauf, der vom Amyloidtyp und – bei erblichen Formen – von der spezifischen Mutation abhängt, sollte mit den Betroffenen ausführlich diskutiert werden. Darauf aufbauend sollten die verfügbaren Therapieoptionen im Detail besprochen werden.

Das Ziel sämtlicher kausaler und supportiver Therapien bei Amyloidose ist es, die Lebensqualität zu erhalten oder gar zu verbessern sowie die Krankheitsprogression zu stoppen. Ungeachtet des Zieles kann es zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Verschlechterung kommen und die Patienten sollten auf diese Situation vorbereitet sein. Man sollte sich stets vor Augen führen, dass keine Krankheiten, sondern Menschen behandelt werden. Dementsprechend sollte die Therapie sich letztendlich nach den individuellen Bedürfnissen, Zielen und Wünschen des Betroffenen richten. Dies bedeutet, dass in bestimmten Situationen, insbesondere z.B. bei AL-Amyloidose-Patienten mit kardialer Beteiligung gemäß Mayo-Stadium IIIB, die Ärzte und Patienten über die gewünschte Intensität der Therapie und auch Therapielimitationen offen sprechen müssen. Letztlich entscheiden der Patient und seine Familie, aber sie sollten in die Lage versetzt werden, fundierte Entscheidungen zu treffen. Die Patienten sollten auch frühzeitig an die Strukturen der Palliativversorgung angebunden werden, damit diese bei Bedarf zur Verfügung steht. Das Erstellen einer Patientenverfügung sowie Betreuungs- bzw. Vorsorgevollmacht sollte – sofern noch nicht vorhanden – bei den Patienten offen thematisiert werden.

Weiterführende Informationen

Eine Zusammenstellung von Amyloidosezentren und -ambulanzen finden Sie auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Amyloidkrankheiten (<https://www.amyloid.de/04-ansprechpartner/>) sowie auf der Homepage des FAP e.V. (<https://patientenverband-fap.de/ATTR-Amyloidose/Aerzte-und-Zentren/>).

Danksagung

Wir danken den Patienten für die Bereitschaft ihr klinisches Bildmaterial zur Verfügung zu stellen, ebenso der Medizinischen Klinik und Poliklinik I und II (Prof. Dr. med. H. Einsele, Prof. Dr. med. S. Frantz und Prof. Dr. med. S. Störk) und der Klinik für Nuklearmedizin (Prof. Dr. med. A. Buck, PD Dr. R.A. Werner) der Uniklinik Würzburg für die Bereitstellung des Bildmaterials. Des Weiteren gilt ein besonderer Dank Frau Dr. R. Fiedler, Frau Prof. Dr. C. Sommer und Frau Dr. I. Schade für ihre Unterstützung in inhaltlichen Aspekten.

Alltagshilfen

Folgende Alltagshilfen finden Sie in unserem Online-Supplement (s. QR-Code Seite 30):

- Zuweisungsschein
- Klinische Evaluation
- Checkliste Diagnose

Selbsthilfegruppen:

1. Deutschland

Ansprechpartner für erbliche Amyloidosen

Tanja Weber

Tel. 06150–545405

Amyloidose Selbsthilfe Hamburg

Gruppentreffen, Anmeldung bei Rainer und Antje Jenssen

E-Mail: rainerjenssen@t-online.de

Amyloidoseselbsthilfegruppe AmyS Würzburg

Gruppentreffen, Anmeldung bei Dr. Renate Fiedler, Tel. 0931–65458

E-Mail: amys-wuerzburg@t-online.de

Selbsthilfegruppe Amyloidose Heidelberg

Gruppentreffen, Anmeldung bei Helga Volk/Johanna Fischkai

Tel. 06236–398200, E-Mail: helga.volk@gmx.de
Tel. 06204–975832 (Johanna Fischkai)

Selbsthilfegruppe Amyloidose Sachsen

Gruppentreffen, Anmeldung bei Gabriele Müller
Tel. 0176–83385088,

E-Mail: gabrielem333@gmx.de

Patientenverband Familiäre Amyloid Polyneuropathie e.V. (FAP e.V.) Münster

Geschäftsstelle: Im Gesundheitshaus, Gasselstiege 13, 48159 Münster

Kontakt: info@patientenverband-fap.de

Kooperationsgruppen in

Bonn

Anmeldung bei Manuel da Silva

E-Mail: dasilva@patientenverband-fap.de

Münster

Anmeldung bei Tatjana Weiß
E-Mail: weiss@patientenverband-fap.de

Südhessen (Bobstadt)

Anmeldung bei Eva Winkler/ Rebecca Kohl
E-Mail: eva.winkler9585@web.de

2. Österreich

Leben mit Amyloidose – Amyloidosis Austria
AKH Wien, Medizinische Universität Wien,
Universitätsinstitut für Innere Medizin II,
Währinger Gürtel, 18–20, 1090 Wien
E-Mail: info@amyloidosis-austria.at
Gruppentreffen, Anmeldung bei Christian
Thalhammer (Obmann)
E-Mail: c.thalhammer@amyloidosis-austria.at

Glossar

Amyloid

Amyloid ist ein ursprünglich aus der Histologie stammender Sammelbegriff für Ablagerungen von oft fehlgefalteten Proteinen im extrazellulären Raum. Die Vorläuferproteine bilden dabei unlösliche Amyloidfibrillen, die eine Beta-Faltblatt-Struktur zeigen. Diese Ultrastruktur führt zur typischen apfelgrünen Doppelbrechung nach Kongorot-Färbung unter polarisiertem Licht.

apical sparing

Apical sparing ist ein Begriff aus der Echokardiografie für das Phänomen, dass bei einer kardialen Amyloidose die Ventrikelwände nicht gleichmäßig von der Funktionseinschränkung betroffen sind, sondern dass die Herzspitze („Apex“) anfangs ausgespart bleibt. Im Speckle-Tracking-Modus der Echokardiografie führt das zu einem charakteristischen, im Extremfall „schießscheibenartigen“ Befund (Kapitel 2.3.2).

Coutinho-Stadien

Die Coutinho-Stadien erlauben eine Einteilung der neurologischen Beeinträchtigung bei ATTRv-Amyloidose. Definition s. Kapitel 3.1.1.

CRAB-/SLiM-CRAB-Kriterien

„CRAB“ steht für Hyperkalzämie („C“), Niereninsuffizienz („R“), Anämie („A“) und Osteolysen („B“). Das Vorliegen dieser Situationen definiert die sog. CRAB-Kriterien. Liegt eine dieser Situationen vor, ist beim Multiplen Myelom die Notwendigkeit einer Therapieeinleitung gegeben. Diese wurden im Verlauf um die sog. SLiM-CRAB-Kriterien ergänzt. Die genauen Definitionen sind der Tabelle zu entnehmen [90].

CRAB-Kriterien (mod. nach Wörmann [90])	
Hyperkalzämie (C)	Serum-Calcium > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin ≥ 2,0 mg/dl (> 173 µmol/l) oder GFR < 40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin < 10,0 g/dl (< 6,21 mmol/l) oder ≥ 2,0 g/l (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung	Nachweis mindestens einer osären Läsion in der Bildgebung
SLiM-CRAB-Kriterien	
Knochenmarkinfiltration	klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
freie Leichtketten	freier Leichtkettenquotient im Serum > 100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
fokale Läsionen im MRT	> 1 fokale Läsion > 1 cm im MRT

early onset/late onset ATTR-Amyloidose

Die Begrifflichkeit bezieht sich auf den Beginn der klinischen Symptomatik bei der ATTRv-Amyloidose, nämlich im jungen Erwachsenenalter (*early onset*) bzw. im höheren Alter (*late onset*). Der Zeitpunkt der Manifestation wird durch die Mutation bestimmt, manche Mutationen, z.B. p.Val50Met, kommen bei beiden Manifestationszeitpunkten vor.

FAP-Score

Der FAP-Score erlaubt eine Einteilung der neurologischen Beeinträchtigung bei ATTRv-Amyloidose, die den „Coutinho-Stadien“ entspricht. Definition s. Kapitel 3.1.1.

Freie Leichtketten (FLC)

Freie Leichtketten stellen seitens Plasmazellen produzierte Bestandteile von Antikörpern dar, die sich quantifizieren lassen und hämatologischerseits zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen werden. Sie kommen natürlicherweise als kappa- und lambda-Form vor. Bei Plasmazellerkrankungen kann es zu einer gesteigerten Produktion von freien Leichtketten durch einen Plasmazellklon kommen. iFLC: involvierte freie Leichtketten – bezeichnen die freien Leichtketten, die die Qualität des Plasmazellklons haben, der die Erkrankung verursacht, z.B. bei lambda-Leichtketten-Amyloidose lambda.

uFLC: nicht involvierte freie Leichtketten – bezeichnen die freien Leichtketten, die die Qualität des Plasmazellklons, der die Erkrankung verursacht, nicht haben z.B. bei lambda-Leichtketten-Amyloidose kappa.

dFLC: Differenz von involvierten und nicht-involvierten freien Leichtketten.

¹⁸F-Florbetapir und ¹⁸F-Florbetaben

Radioaktive Tracer für die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), die spezifisch Amyloid binden können. Bislang ist ihr Einsatz auf die Forschung beschränkt.

Global Longitudinal Strain (GLS)

GLS stellt ein echokardiografisches Maß für die Globalfunktion des linken Ventrikels dar und beschreibt die longitudinale Verkürzung während des Kontraktionsvorgangs. Je negativer der Wert, desto besser ist die Herzfunktion. (Kapitel 2.3.2)

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

Der KCCQ stellt einen spezifischen Lebensqualitätsfragebogen für Patienten mit Herzinsuffizienz dar.

Late Gadolinium Enhancement (LGE)

LGE beschreibt in der kardialen Magnetresonanztomografie die verzögerte Anreicherung des Kontrastmittels Gadolinium im Myokard. LGE ist ein typischer Befund bei myokardialen Narben bzw. abgelaufenen Herzinfarkten. Tritt es diffus, ohne klare Zuordenbarkeit zu einem koronaren Versorgungsareal auf, kann es in Verbindung mit anderen Parametern ein MRT-Hinweis auf eine kardiale Amyloidose sein.

Mayo-Stadien bzw. Mayo-Staging System

Die Mayo-Stadien dienen der Stadieneinteilung einer kardialen Beteiligung bei der AL-Amyloidose. Details s. Kapitel 2.5.2.

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

MGUS stellt eine nicht behandlungsbedürftige Plasmazell dyskrasie dar, die sich mit zunehmendem Alter häufiger beobachten lässt.

Neuropathy Impairment Score (NIS, mNIS+7, NIS-LL)

Mit dem NIS wird auf einer Skala von 0 bis 244 das Ausmaß einer Polyneuropathie unterschiedlicher Ursache quantifiziert. Der mNIS+7 Score stellt eine Modifizierung des NIS dar. NIS-LL wiederum ist eine NIS-Modifikation, die speziell der Beschreibung einer Polyneuropathie an der unteren Extremität dient.

predicted age at disease onset (PADO)

Der PADO ist das voraussichtliche Alter des Krankheitsbeginns einer Amyloidose bei bekannten Mutationsträgern. Er wird auf Basis der zugrunde liegenden Mutation und des Alters bei Krankheitsbeginn betroffener Familienmitglieder abgeschätzt und dient als Richtschnur für deren Monitoring [25].

Phänotyp

Phänotyp meint das klinische Erscheinungsbild einer Erkrankung. Bei der Amyloidose kann der Phänotyp hoch variabel sein, in Abhängigkeit vom Subtyp der Amyloidose, dem Muster und Schweregrad des Organbefalls sowie, bei erblichen Formen, der zugrunde liegenden Mutation.

Plasmazell dyskrasie

Plasmazell dyskrasie ist ein Sammelbegriff für Plasmazellerkrankungen. Der Ausdruck umfasst u.a. Multiples Myelom, Morbus Waldenström, monoklonale Gammopathien, light oder heavy chain deposition disease, Amyloidose, aber auch seltenere Formen wie POEMS-Syndrom.

PND-Score

Der Polyneuropathy Disability Score (PND-Score) dient der Grobeinteilung der neurologischen Beeinträchtigung bei Amyloidose mit Stadien von I (Gehfähigkeit erhalten) bis IV (Rollstuhl oder bettlägerig). Die genaue Definition und der Vergleich mit FAP-Score/Coutinho-Stadien ist in Kapitel 3.1.1 zu finden.

T1-Mapping

T1-Mapping ist ein Begriff aus der MRT. Das T1-Mapping erlaubt, wie auch das T2-Mapping, eine Quantifizierung histologischer MRT-Korrelate, vor allem Entzündung, Nekrose und Fibrose. Relevante Parameter sind u.a. die T1-Zeit und das extrazelluläre Volumen (EZV) [91].

Transthyretin (TTR)

TTR stellt ein physiologisch vorkommendes Transportprotein von Thyroxin und Vitamin A dar, das vor allem in der Leber synthetisiert wird und als Tetramer in seiner funktionsfähigen Form vorliegt. Bei der ATTR-Amyloidose lagern sich abnorm konfigurierte TTR-Monomere als Amyloid vor allem im Nervensystem und Myokard ab. Im Falle einer Wildtyp-Form (ATTRwt-Amyloidose) lagert sich das natürliche Transthyretin ab, bei der hereditären Form (ATTRv-Amyloidose) liegen amyloidogene Mutationen im TTR-Gen vor. Nicht jede Mutation des TTR-Gens ist zwingend amyloidogen.

ZUSATZMATERIAL

Weiteres Material finden Sie hier: <http://daev.me/v5x6b> oder über QR-Code



Literatur

1. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S: *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 159–66
2. Ihne S, Morbach C, Obici L, Palladini G, Stork S: *Curr Heart Fail Rep* 2019
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al.: *Amyloid* 2020; 27: 217–22
4. Palladini G, Merlini G: *Blood* 2016; 128: 159–68
5. Mollee P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H: *Intern Med J* 2014; 44: 7–17
6. Donnelly JP, Hanna M: *Cleve Clin J Med* 2017; 84 (12 Suppl 3): 12–26
7. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al.: *Am J Hematol* 2005; 79: 319–28
8. Adams D, Ando Y, Beirao JM et al.: *J Neurol* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09688-0>
9. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T et al.: *Ann Med* 2008; 40: 232–9
10. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G et al.: *Eur Heart J* 2015; 36: 2585–94
11. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA et al.: *Mayo Clin Proc* 2021; 96: 1546–77
12. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V et al.: *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 38
13. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al.: *N Engl J Med* 2018; 378: 241–9
14. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al.: *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 232–8
15. Obici L, Merlini G: *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13580
16. Real de Asua D, Costa R, Galvan JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadinanos J: *Clin Epidemiol* 2014; 6: 369–77
17. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G: *Adv Ther* 2015; 32: 920–8
18. Hester LL, Gifkins DM, Bellew K et al.: *Eur J Haematol* 2021
19. Rozenbaum MH, Large S, Bhambri R et al.: *Cardiol Ther* 2021; 10: 141–59
20. Witteles RM, Bokhari S, Damy T et al.: *JACC Heart Fail* 2019; 7: 709–16
21. Sidiqi HM, Gertz MA: *Blood Cancer J* 2021; 11: 90
22. D'Souza A, Theis JD, Vrana JA, Buadi F, Dispenzieri A, Dogan A: *Am J Hematol* 2012; 87: E131–2
23. Foli A, Palladini G, Caporali R et al.: *Amyloid* 2011; 18 (Suppl 1): 80–2
24. Gertz MA, Merlini G: *Amyloid* 2010; 17: 1
25. Conceicao I, Damy T, Romero M et al.: *Amyloid* 2019; 26: 3–9
26. Gertz MA: *Blood Cancer J* 2018; 8: 44
27. Arbustini E, Verga L, Concardi M, Palladini G, Obici L, Merlini G: *Amyloid* 2002; 9: 108–14
28. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA et al.: *Eur Heart J* 2017; 38: 1905–8
29. Muchtar E, Dispenzieri A, Lacy MQ et al.: *Ann Med* 2017; 49: 545–51
30. Di Nunzio D, Recupero A, de Gregorio C, Zito C, Carerj S, Di Bella G: *Curr Cardiol Rep* 2019; 21: 7
31. Banyersad SM: *Magn Reson Insights* 2019; 12: 1178623X19843519
32. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA et al.: *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 157–65
33. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A et al.: *Circulation* 2015; 132: 1570–9
34. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC et al.: *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1022–30
35. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al.: *Circulation* 2016; 133: 2404–12
36. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S et al.: *J Card Fail* 2019; 25: e1–e39
37. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S et al.: *J Nucl Cardiol* 2020; 27: 659–73
38. Wakat MA, Chilton HM, Hackshaw BT, Cowan RJ, Ball JD, Watson NE, Jr.: *J Nucl Med* 1980; 21: 203–6
39. Ochi Y, Kubo T, Nakashima Y et al.: *J Cardiol Cases* 2020; 21: 50–3
40. Kircher M, Ihne S, Brumberg J et al.: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 1407–16
41. Quarta CC, Obici L, Guidalotti PL et al.: *Amyloid* 2013; 20: 48–51
42. Pilebro B, Suhr OB, Naslund U, Westermarck P, Lindqvist P, Sundstrom T: *Ups J Med Sci* 2016; 121: 17–24
43. Law WP, Wang W, Moore P, Mollee P, Ng A: *Amyloid* 2017; 24 (Suppl 1): 162
44. Bravo PE, Dorbala S: *Curr Cardiol Rep* 2017; 19: 59
45. Ihne S, Papagianni A, Goetze O et al.: 2021; (submitted)
46. Sidiqi HM et al.: *Blood Cancer Journal* 2019; 9: 30 <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0193-9>
47. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F et al.: *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076–84
48. Tabbibizar R, Maisel A: *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 340–5
49. Palladini G, Campana C, Klersy C et al.: *Circulation* 2003; 107: 2440–5
50. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al.: *J Clin Oncol* 2004; 22: 3751–7
51. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al.: *J Clin Oncol* 2012; 30: 989–95
52. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E et al.: *Blood* 2013; 121: 3420–7
53. Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK et al.: *Heart* 2014; 100: 383–8
54. Kumar SK, Gertz MA, Dispenzieri A: *J Clin Oncol* 2019; 37: 171–3
55. Palladini G, Foli A, Milani P et al.: *Am J Hematol* 2012; 87: 465–71
56. Lilleness B, Ruberg FL, Mussinelli R, Doros G, Sanchorawala V: *Blood* 2019; 133: 215–23
57. Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al.: *Eur Heart J* 2018; 39: 2799–2806
58. Grogan M, Scott CG, Kyle RA et al.: *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1014–20
59. Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C et al.: *PLoS One* 2017; 12: e0173086
60. Palladini G, Hegenbart U, Milani P et al.: *Blood* 2014; 124: 2325–32
61. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Roussou M et al.: *Am J Hematol* 2017; 92: 632–9
62. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln, aktueller Stand
63. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln, aktueller Stand
64. Fachinformation Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: April 2021
65. Fachinformation Onpattro® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: November 2020
66. Coutinho P et al.: Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenner G, Costa P, de Freitas A (eds): *Amyloid and amyloidosis*. Amsterdam 1980, Excerpta Medica, pp. 88–98

67. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al.: *N Engl J Med* 2018; 379: 11–21
68. Solomon SD, Adams D, Kristen A et al.: *Circulation* 2019; 139: 431–43
69. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al.: *N Engl J Med* 2018; 379: 22–31
70. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A et al.: *Neurology* 2012; 79: 785–92
71. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B et al.: *N Engl J Med* 2018; 379: 1007–16
72. Lockwood PA et al.: *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2020, 0(0) 1–6
73. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D et al.: *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 895–905
74. Fachinformation Darzalex® 1800 mg Injektionslösung; Stand: Juli 2021
75. Basset M, Milani P, Nuvolone M et al.: *Blood Adv* 2020; 4: 4175–9
76. Cornell RF, Hari P, Goodman S et al.: *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38 (15 Suppl): 8515
77. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P et al.: *Blood* 2015; 126: 612–5
78. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC et al.: *N Engl J Med* 2021; 385: 46–58
79. Kastritis E et al.: *EHA Library* 2020; 303396, LB2604
80. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B et al.: *J Clin Oncol* 2020; 38: 3252–60
81. Palladini G, Schonland SO, Sanchorawala V et al.: *Amyloid* 2021; 28: 1–2
82. Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N et al.: *Leukemia* 2018;
83. Comenzo RL, Reece D, Palladini G et al.: *Leukemia* 2012; 26: 2317–25
84. Ihne S, Morbach C, Papagianni A et al.: *Journal Onkologie* 2020
85. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Merlini G, Palladini G: *Blood* 2017; 130: 625–31
86. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y et al.: *Eur Heart J* 2021; 42: 1554–68
87. Hegenbart U: *Onkopedia-Leitlinie AL-Amyloidose*. www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html. 2020
88. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, Baron R et al.: *J Neurol* 2020. doi: 10.1007/s00415-020-09962-6
89. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U et al.: *Heart Rhythm* 2008; 5: 235–40
90. Wörmann B et al.: *DGHO Leitlinie Multiples Myelom*; Stand: Mai 2018. www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html
91. Messroghli D et al.: *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 75

Pflichtangaben gem. § 4 HWG

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln

Wirkstoff: Tafamidis

Zusammensetzung: **Wirkstoff:** 1 Weichkapsel enth. 20 mg mikronisiertes Tafamidis-

Meglumin (entsprechend 12,2 mg Tafamidis). **Sonst. Bestandteile:** *Kapselhülle:* Gelatine

(E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), gereinigtes Wasser;

Kapselinhalt: Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbat 80 (E 433); *Drucktinte (Opacode purpur):* Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Behandl. d. Transthyretin-Amyloidose b. erw. Pat. m. symptomat. Polyneuropathie im Stadium 1, um d. Einschränkung. d. periph. neurol. Funktionsfähigk. zu verzögern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d.

Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Harnwegsinfekt, Vaginalinfekt; Diarrhoe, Oberbauchschm. **Warnhinweise:** Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation.

Abgabestatus: Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Oktober 2020. b-0v9vyn-wk-20

Pflichtangaben gem. § 4 HWG

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln

Wirkstoff: Tafamidis

Zusammensetzung: **Wirkstoff:** 1 Weichkapsel enth. 61 mg mikronisiertes Tafamidis. **Sonst. Bestandteile:** *Kapselhülle:* Gelatine (E 441), Glycerol

(E 422), Eisen(III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), gereinigtes Wasser; *Kapselinhalt:* Macrogol

400 (E 1521), Polysorbat 20 (E 432), Povidon (K 90), Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321); *Drucktinte (Opacode weiß):* Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Titandioxid (E 171), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527).

Anwendungsgebiete: Behandl. d. Wildtyp- od. hereditären Transthyretin-Amyloidose b. Erw. m. Kardiomyopathie (ATTR-CM). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Diarrhoe; Hautausschlag, Pruritus. D. folgenden unerwünschten Ereign. wurden im Vergleich zu Placebo häufiger b. Pat., d. m. 80 mg Tafamidis-Meglumin behandelt wurden, berichtet: Flatulenz (8 Pat. [4,5 %] gegenüber 3 Pat. [1,7 %]) u. Anstieg im Leberfunktionstest (6 Pat. [3,4 %] gegenüber 2 Pat. [1,1 %]). E. kausaler Zusammenhang wurde nicht festgestellt. **Warnhinweise:** Enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420).

Weitere Informationen s. Fach- u. Gebrauchsinformation.

Abgabestatus: Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Repräsentant in Deutschland:** PFIZER PHARMA GmbH, Linkstr. 10, 10785 Berlin. **Stand:** Februar 2023.

b-3v3vyn-wk-61