

Amyloidose

S. Parmentier

Einleitung

Der Krankheitsbegriff der Amyloidose wurde 1854 von Rudolph Virchow geprägt, als er ein stärkeähnliches Jod-Färbeverhalten (amylon altgriechisch = Stärkemehl) in makroskopisch pathologisch veränderten Geweben beschrieb [1].

Nach Einführung der Kongorot-Färbung von Bennhold im Jahre 1922, welche spezifisch Amyloid färbt, wurde die histologische Begutachtung zielführend für die Diagnosestellung. Die grüne Doppelbrechung von Amyloid in polarisiertem Licht wurde 1927 von zwei belgischen Forschern beschrieben. Dies ist ein physikalischer Effekt, der unter anderem bei kristallinen Strukturen vorkommt, welche in der Lage sind, einfallendes Licht in zwei senkrecht zueinander stehende Richtungen zu reflektieren.

Der Begriff Amyloidose umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, denen eine interstitielle Ablagerung von größtenteils funktionslosen Proteinen beziehungsweise Proteinfragmenten zugrunde liegt. Die Bandbreite sogenannter Amyloidvorläufer ist groß. Bisher sind über 25 Proteine beschrieben die in vivo Amyloid bilden können (Tab. 1), ca. 15 davon induzieren systemische Verläufe. Einteilungen erfolgen nach der Genese (erworben vs. hereditär), dem Verteilungsmuster (systemisch vs. lokal) oder dem auslösenden Protein(fragment). Je nach Typ und Ausprägung sind posthume Zufallsbefunde oder rasch letale Verläufe möglich.

Ätiologie und Pathogenese

Amyloidformationen entstehen, wenn ein Protein oder Peptid die Fähigkeit verliert (oder nicht erwirbt) sich entsprechend der biochemischen Vorgaben regulär zu falten. In übergreifender Taxonomie gehören die Amyloidosen zu den „protein misfolding diseases“, wie zum Beispiel auch die Prionenkrankheiten (bei Menschen zum Beispiel Creutzfeld-Jakob). Die Fähigkeit eines Proteins Amyloid zu

bilden, hängt davon ab, ob es nach Erreichen einer kritischen Menge spontan oder unter Einfluss lokaler Enzyme zur Bildung unlöslicher Aminosäureketten mit Fixierung auf der Ebene einer Proteinsekundärstruktur – des sogenannten β -Faltblattes – kommt (Abb. 1). Hierzu kann sowohl eine gestörte lokale Beseitigung als auch ein überhöhter Anfall verantwortlich sein [2].

Elektronenmikroskopisch finden sich in den oft makroskopisch derb veränderten Geweben eng zusammengelagerte, unverzweigte Fibrillen, typischerweise mit einer Dicke von 7,5 bis 10 nm. Bemerkenswert ist, dass diese keine physikochemisch definierten Längenabbrüche aufweisen, also theoretisch meterlang sein könnten [3].

Alle Amyloidablagerungen enthalten als obligatorische Komponenten Serumamyloid P (SAP) und Glykosaminoglykane (GAG). Letztere sind wahrscheinlich auch für die von Virchow beschriebenen Färbephänomene verantwortlich (und nicht das pathologisch angereicherte Protein selbst).

■ SAP ist zu 51 Prozent sequenzhomolog mit CRP und phylogenetisch hochkonserviert [4]. Es ist proteolytisch unverdaulich und zeigt in vivo wie in vitro sehr hohe Affinität zu Amyloidfibrillen. Dabei „ummantelt“ es diese, was die Fibrillen sekundär vor Verstoffwechslung durch Protein-scavengingmechanismen „schützt“ [5].

■ GAG sind Polysaccharidketten, die in der Lage sind, nach Fusion mit der Zentralregion eines Proteins Proteoglykane zu formieren. Diese Proteoglykane, vor allem vom Heparansulfat-Typ, scheinen sowohl die Bildung eines Amyloid- β -Faltblattes zu fördern, als dieses auch zu stabilisieren.

Bei den hier kursorisch beschriebenen Prozessen handelt es sich um „zufällig“ und – entsprechend lokaler Gewebstöchometrie bedingt – zwangsläufig stattfindenden Vorgängen, die dem physiologischen Katabolismus ausweichen. In vitro-Studien konn-

ten nachweisen, dass die Fibrillenformation hierbei einen Prozess durchläuft, der entfernt an die Bildung von Kristallen erinnert. Über ein Anfangsstadium nukleär gehäufte monomerischer Proteine, die nur sehr zögerlich an Masse zunehmen (Monate bis Jahre), kommt es nach überschreiten einer kritischen Masse unter Einfluss oben genannter Komponenten zu einer rasanten Bildung (Wochen) von Fibrillen [6] (siehe Abb. 1). Spätestens ab diesem Zeitpunkt ist die lokale Gegenkompensation im Gewebe überschritten und es kommt zunehmend zur Organfunktionseinschränkung. Selbst wenn im Verlauf der Erkrankung die Nachbildung der pathogenen Proteine gestoppt wird oder spontan nachlässt, wird ein deutlich längerer Zeitraum zur „clearance“ benötigt, als es bei der dynamischen Entstehung der Fall ist. Letztlich gelingt es oft nicht, das komplette Amyloid im Gewebe aufzulösen und es bleiben versprenkelt kleine Ansammlungen des missgefalteten Vorläuferproteines übrig, die im weiteren Krankheitsverlauf erneut als Kristallisationskeime dienen und somit für einen oft raschen Rückfall verantwortlich sind [30].

Warum fast alle der Vorläuferproteine einen gewissen Tropismus bezüglich der affizierten Organe haben, ist bis dato unklar. Es wird aber angenommen, dass Faktoren, wie lokale Proteinkonzentration, Interaktion mit spezifischen Kollagenstrukturen und GAG, dem vorherrschenden pH sowie von ortständigen spezifischen proteolytischen Enzymen oder Membranrezeptoren einen Einfluss darauf haben [7].

Die Unterscheidung zwischen lokalen oder systemischen Amyloidosen ist schwerlich allein anhand der Manifestationsorte vorzunehmen. Wäre ein Amyloid, das nur in Gefäßwänden vorkommt, als lokalisiert zu bezeichnen, auch wenn es formal im gesamten Körper nachweisbar ist? Inzwischen ist allgemein akzeptiert, dass das Amyloid bei systemischen Verläufen regelhaft an einer Lokalisation (Knochenmark, Leber) gebildet, in den Blutkreislauf abge-

Tab. 1: Amyloidfibrillen und ihre Vorläufer im Menschen (nach Per Westermark, Amyloid 2007) LK = Leichtkette, L = lokal, s = systemisch

Amyloidprotein	Vorläuferprotein	systemisch (S) oder lokal (L)	betroffene Gewebe / Syndrom / Genese
AL	Immunglobulin LK	S, L	Multiples Myelom
AH	Immunglobulin SK	S, L	Multiples Myelom
A β_2 M	β_2 -Mikroglobulin	S	hämodialyseassoz.
ATTR	Transthyretin	L(?), S	Gelenke, fam.
AA	(Apo)serum AA	S	sekundär, reaktiv
AApoAI	Apolipoprotein AI	S, L	fam.(s)/Aorta, Meniskus (I)
AApoAII	Apolipoprotein AII	S	fam.
AApoAIV	Apolipoprotein AIV	S	sporadisch, altersassoziiert
AGel	Gelsolin	S	fam.(Finnisch)
ALys	Lsyozyme	S	fam.
AFib	Fibrinogen- α -Kette	S	fam.
ACys	Cystatin C	S	fam.
Abri	ABriPP	S	fam., Demenz (Britisch)
ADan	ADanPP	L	fam., Demenz (Dänisch)
A β	A β Protein prec. (A β PP)	L	Alzheimer, altersassoziiert
APrP	Prion Protein	L	Spongiforme Enzephalitis
ACal	(Pro)Calcitonin	L	C-Zell-Tumore
AIAPP	Insel-Amyloid-Polypep.	L	Langerhans-Inselzellen (Diabetes), Insulinome
AANF	AtrialNatriuret.Faktor	L	Herzvorhöfe
APro	Prolactin	L	Alternde Hypophyse, Prolactinome
AIns	Insulin	L	iatrogen
AMed	Lactadherin	L	alternde Aorta
AKer	Kerato-Epithelin	L	fam., Kornea
ALac	Lactoferrin	L	Kornea
AOaap	Odontogen. ameloblast assoziiertes Protein	L	odontogene Tumore
ASeml	Sementogelin I	L	Vesikula seminalis
ATau	Tau	L	Alzheimer, fronto-temporale Demenz, Altern

geben und entlang dessen in verschiedenen Geweben abgelagert wird [8]. Im Gegensatz dazu verbleibt bei lokalen Amyloidosen das Precursorprotein direkt am Entstehungsort. Insofern wird nachvollziehbar, dass systemische Amyloidosen von einem Plasmaprotein herühren müssen, während die Proteine bei lokalisierten Amyloidosen von den Zellen am jeweiligen Ablagerungsort gebildet werden. Eine Ausnahme hiervon ist die β_2 -Amyloidose bei Dialysepatienten, da β_2 -Mikroglobulin als Teil des Haupthistokompatibilitätskomplexes faktisch auf allen kernhaltigen Zellen zu finden ist und somit keinen spezifischen Entstehungsort hat.

Bei den strikt monoorganisch bezogenen Verläufen handelt es sich meist um zerebralen Befall, deutlich seltener um andere Lokalisationen wie der Haut (sogenannte Keratinamyloidosen).

Epidemiologie

Die geschätzte Inzidenz der Amyloidose beträgt in Deutschland ca. 1/100.000/Jahr (Universitätsklinikum Heidelberg) und ist somit eine sehr seltene Erkrankung. Dies deckt sich mit Studiendaten aus Großbritannien und Schweden, die eine ähnliche Inzidenz aufweisen [10, 11]. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren. In den westlichen Industrienationen sind

über 90 Prozent der systemischen Verläufe durch lediglich drei Vorläuferproteine verursacht. Hiervon macht die Leichtkettenamyloidose (AL) ca. 2/3 der Fälle und Serumamyloid-A assoziierte Amyloidosen (AA) sowie die Transthyretin-Amyloidosen (ATTR) jeweils ein knappes Fünftel aus [12]. In weniger weit entwickelten Ländern hat die AA durch die vergleichsweise hohe Prävalenz von aktiven Infektionserkrankungen, wie Lepra und TBC, einen deutlich höheren Anteil.

In einer Längsschnittuntersuchung noch vor dem Jahr 2000 liegt das mittlere Überleben nach Diagnosestellung bei sechs bis zwölf Monaten bei AL und bei drei bis vier Jahren

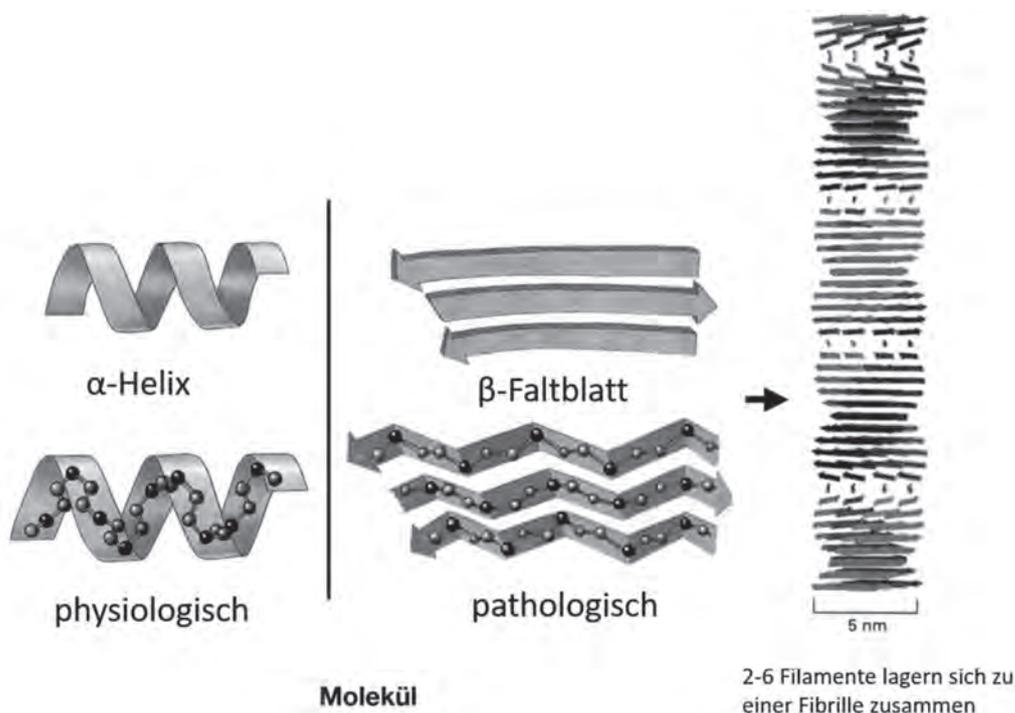


Abb. 1: Schematische Darstellung Fibrillenformation.

Wird die Proteinstruktur durch eine intakte alpha-Helix gestützt, kommt es nicht zu einer Filamentbildung (physiologische Struktur). Fehlt diese oder ist diese malformiert, kann sich eine pathologische Filamentierung ausbilden. Hierbei ist die β -Faltblattstruktur weder eine Sequenzfolge, die der Helix folgt, noch ist diese per se pathognomonisch für Amyloid. Aminosäureketten, die in der Proteinsekundärstruktur des β -Faltblattes verbleiben und keine dreidimensionale Struktur annehmen, bilden allerdings eher Amyloidfibrillen.

bei AA [13] und ca. bei fünf Jahren bei ATTR-Amyloidosen. Aktuellere Datensammlungen aus Großbritannien wiesen vor allem bei der AL-Amyloidose ein inzwischen deutlich längeres Überleben von drei bis vier Jahren nach.

Die β_2 -Amyloidose tritt faktisch nur bei Dauerdialysepatienten auf. Dieses ubiquitäre Protein ist zu groß, um in ausreichender Menge über die üblichen Filter eliminiert zu werden und neigt in freier Form dazu, spontan Filamente zu bilden und sich entlang des Blutkreislaufes prädilektiv im Interstitium von Gelenken und Weichteilgewebe abzulagern [14]. Auch wenn in der letzten Dekade die Verwendung von high-flux-Filtern zugenommen hat, ist die Inzidenz nach mehreren Jahren der Behandlung insgesamt wenig rückläufig. Klinische Manifestationen sind das Karpaltunnel-Syndrom und die Amyloidarthropathie der Schultern und seltener der anderen großen und auch kleineren Gelenke. Wenn auch selten sind vereinzelt Fälle mit extraartikulären Affektionen wie Herz- und Darmbeteiligung beschrieben.

Systemische Amyloidosen Diagnostik

Im folgenden Abschnitt beschränkt sich der Autor auf die häufigeren systemischen Amyloidosen, denen eine höhere klinische Relevanz zusteht.

Grundsätzlich ist der anspruchsvollste Teil der Diagnostik allein die klinische Wahrnehmung verdächtiger Symptome, die für eine zugrundeliegende Amyloidose sprechen. Auf die klinischen Details soll in Bezug auf das jeweilige verursachende Precursorprotein dezidiert eingegangen werden (Tab. 1).

Amyloidosen werden in der Regel erst spät im Verlauf klinisch apparent, somit ist zur Diagnosefindung eine gezielte Krankenanamnese von Bedeutung. Da potenziell jedes Organ(system) befallen sein kann, ist die klinische Präsentation entsprechend divers und auf den ersten Blick unspezifisch. Inkohärente Befunde wie zum Beispiel spontane Hämatome ohne bekannte Gerinnungshemmung/Blutungsneigung, eine

periphere Polyneuropathie und/oder Albuminurie ohne zugrundeliegendem Diabetes, eine klinisch relevante, deutliche Herzvergrößerung ohne zugrundeliegende Hypertonie/Koronaratherosklerose oder eine spontane Makroglossie und periorbitale Einblutungen sollten Anlass sein, eine zugrundeliegende Amyloidose abzuklären. Sobald ein entsprechender Verdacht besteht, sollte als nächster Schritt die histologische Sicherung vorgenommen werden. Bei lokalisierten Amyloidosen entsprechend am auffälligen, sowie bei Verdacht auf systemische Amyloidosen an einem arbiträr bestimmten Organ (in aller Regel das primär symptomatische). Oft ist es bei systemischer Amyloidose klinisch riskant bei zum Beispiel gestörter Gerinnung und verdächtigter Gefäßbeteiligung Herz oder Nieren zu punktieren, so dass bei relativen Kontraindikationen gegen eine Nieren- oder Myokardbiopsie sowie bei hinreichendem Verdacht eine „screening Biopsie“ an einem Referenzgewebe sinnvoller – da sicherer – ist. In 60 bis 80 Prozent ist im subkutanen Fettgewebe, der Rektalschleimhaut oder in Speicheldrüsen Amyloid nachweisbar [15].

Serumamyloid A (AA) Amyloidose

Serumamyloid A ist ein phylogenetisch hochkonserviertes akut-Phase-Protein der Leber. Im Rahmen chronisch inflammatorischer Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen (zum Beispiel Rheumatoidearthritis, Sarkoidose, Vaskulitiden, Kollagenosen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen etc.), erblicher Fiebersyndrome (wie das Mittelmeerfieber oder seltene TNF-Rezeptor assoziierte Syndrom) oder chronischen Infektionen (wie Ulcera cruris, chronische Osteomyelitis, subakute Endokarditis und auch seltene chronische Infektionen wie M. Whipple) kann es zur vermehrten Ablagerung von SAA kommen. In nicht wenigen Fällen ist die auslösende Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt der Amyloidose noch unerkannt!

Klinisch und paraklinisch ist in über 97 Prozent eine proteinurische Nierenfunktionseinschränkung der Vorstellungsgrund. Weit über die Hälfte

der Fälle verläuft nephrotisch und jeder Zehnte ist bei Erstvorstellung schon terminal niereninsuffizient. Die Milz ist ebenfalls regelhaft vergrößert, die Nebennieren zu einem Drittel. Deutlich seltener finden sich Ablagerungen in der Leber, dem Gastrointestinaltrakt oder dem Herzen [16].

Leichtketten (AL)-Amyloidose

Der AL Amyloidose liegt in aller Regel eine Erhöhung einer λ oder κ Leichtkettenfraktion (FLC) zugrunde, die von einem Plasmazellklon produziert wird. In den meisten Fällen finden sich nur diskrete Mengen an FLC bei unauffälligem Blutbild und Knochenmark. Hier spricht man von einer Plasmazelldyskrasie. Das Vollbild eines multiplen Myeloms ist somit keine Grundvoraussetzung zur Entstehung einer AL-Amyloidose. Andere hämatologische Neoplasien, wie zum Beispiel Lymphomerkranke, können ebenfalls paraproteinämisch verlaufen.

Die klinische Präsentation der AL-Amyloidose ist äußerst variabel, da neben generell unspezifischen Symptomen wie Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust eine Herz-, Nieren- und Darmbeteiligung sowie Affektion des autonomen und peripheren Nervensystems gleichermaßen vorkommen. Tatsächlich sind aber die Makroglossie als auch periorbitale Ekchymosen pathognomonisch für die AL-Amyloidose und bieten bei Vorfinden dieser Symptome somit zielführende Indizien. Da die Organbeteiligungen wie erwähnt nur einem geringen Tropismus unterliegen, sind bei Erstdiagnose oft mehrere Organsysteme gleichzeitig betroffen.

Transthyretin- (TTR) Amyloidose

Transthyretin ist ein Serumprotein und gehört zur Klasse der akut-Phase-Proteine. Man unterscheidet zwei Formen der ATTR: eine erbliche und eine, die spontan im hohen Lebensalter auftritt. Der hereditären Form liegt eine Mutation des TTR-Gens zu Grunde, die autosomal dominant vererbt wird (bisher sind über 80 Mutationen beschrieben). Die deutlich seltener, im Senium auftretende Verlaufsform weist zwar

den funktionalen ‚wild-Typ‘ des TTR auf, neigt aber bei Akkumulation ebenfalls zur unlöslichen Aggregation [9]. Klinisch zeigt sich vor allem eine Herzbeteiligung. Bei der erblichen Form geht dieser oft eine periphere und autonome Polyneuropathie voraus. Der Verlauf ist oft innerhalb von fünf bis 15 Jahren nach Diagnosestellung fatal.

Allgemeine Labordiagnostik

Bei auffälliger Anamnese und Klinik müssen entsprechende serochemische und apparative Untersuchungen zur Sicherung und Eingrenzung vorgenommen werden. Hierzu gehören CRP, SAA, Bestimmung freier Leichtketten im Serum, β_2 -Mikroglobulin sowie die alkalische Phosphatase zur taxonomischen Einordnung. Troponin-T und proBNP sind gut validierte Marker nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur Verlaufsbeurteilung einer kardialen Beteiligung.

Apparative Diagnostik

CT- und MRT- sowie die Sonografie können Hinweise für ungewöhnliche Organvergrößerung geben. Herzecho und Kardio-MRT sind sowohl für die Primärdiagnostik als auch zur Beurteilung des Verlaufes von Bedeutung. Der Ultraschall ist hierbei die Methode der Wahl, das Kontrastmittel-MR ist bei unklaren Befunden oder schwieriger Anatomie der screening-Diagnostik mittels Ultraschall deutlich überlegen. EKG-Befunde sind eher unspezifisch und sind schlecht mit dem Verlauf korreliert, so dass diese einfache Untersuchung lediglich Verdachtsmomente erheben kann.

In Großbritannien ist die SAP-Szintigrafie sowohl zur Primärdiagnostik als auch zur Verlaufsbeurteilung von Organ- (aus technischen Gründen ist das Herz ausgenommen) und Knochenmarkbeteiligung verbreitet und auch gut validiert [17]. Hierzu wird ein Pentraxin (eine Gruppe von hochkonservierten akut-Phase-Proteinen) aus humanen Blutproben isoliert und an Jod^{123} gekoppelt. Wegen des nachvollziehbaren Aufwandes zur Vorbereitung und Durchführung dieser Untersuchung schließt sich

eine breite Verfügbarkeit bisher aus. Dies mag auch der Grund sein, warum dieses Verfahren in Deutschland bisher nicht angewandt wird.

Therapie

Der allgemeine Behandlungsansatz systemischer Amyloidosen sollte möglichst interdisziplinär diskutiert werden. Auch wenn in der Regel die meisten Organschäden bei Erstdiagnose zu weit fortgeschritten sind, um im Idealfall zur restitutio ad integrum zu erreichen, sollte in allen therapierbaren Fällen ein Behandlungsversuch unternommen werden, da oft zumindest eine Stabilisierung der Organfunktion mit einem für den Patienten akzeptablen Ergebnis zu erreichen ist [18].

Sowohl die Bildung als auch die akzelerierte Beseitigung der verursachenden Proteine sind wünschenswerte Ansätze. Da Letztgenannte, welche auf die Auflösung von Amyloid in Geweben unabhängig von dem entsprechenden Precursorprotein beschleunigen könnten, noch fern der Zulassungsreife sind, verbleibt somit vorerst als Behandlungsziel die Bildung und Ablagerung zu vermindern sowie die Auswirkungen von Organschäden (vor allem Herz und Niere) zu reduzieren.

Bei Herz- und Niereninsuffizienz wurden über die kausale Therapie hinaus konservative Ansätze verfolgt. Bei Herzbeteiligung scheitert der Versuch einer medikamentösen Herzinsuffizienztherapie regelhaft, da die ohnehin kompromittierten Kreislaufparameter sich im Verlauf meist nicht bessern. Die Daten zur Verwendung von β -Blockern als auch RAS (Renin-Angiotensin-System)-Blockern sind widersprüchlich. Letztlich bleibt die symptomatische Diuretikagabe als einzig gesicherte medikamentöse Behandlungsoption. Herztransplantationen wurden nur in Einzelfällen bei jungen und sonst fitten Patienten vorgenommen. Auf Grund des apparenten Organmangels in Deutschland sollte dies zumindest bei unkontrollierter Amyloidose weiterhin nur streng geprüften Einzelfällen vorbehalten bleiben.

Tab. 2: Kriterien für ein hämatologisches Ansprechen der AL-Amyloidose auf Chemotherapie (FLC = freie Leichtketten)

Komplettes Ansprechen (CR)	<ul style="list-style-type: none"> · Normalisierung der FLC und des κ / λ-Verhältnisses · Negative Immunfixation in Urin und Serum
Sehr gutes Teilansprechen (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> · Abfall der FLC <40 mg/l
Teilansprechen (PR)	<ul style="list-style-type: none"> · Abfall der FLC um >50 Prozent
Therapieversagen (NR)	<ul style="list-style-type: none"> · Abfall der FLC um <50 Prozent
Progression	<ul style="list-style-type: none"> · nach CR: jedes messbare M Protein · nach PR: >50 Prozent Anstieg des M-Proteins oder auf >5 g/l oder Urin-M-Protein >200 mg/Tag oder >50 Prozent FLC auf >100 mg/l

Nierenbeteiligungen sind generell häufig und verlaufen regelhaft nephrotisch, so dass eine nephrologische Mitbetreuung zwingend erforderlich ist. Zur symptomatischen Behandlung sind die Etablierung einer sequentiellen Nephronblockade, eine Kochsalz- und Volumenrestriktion sowie die maximale Ausdosierung eines RAS-Blockers notwendig. Oft lassen sich so die schweren Ödeme in der Regel für mehrere Monate konservativ behandeln. Schreitet die Niereninsuffizienz fort und erreicht ein dialysepflichtiges Stadium, verschlechtert sich die Prognose deutlich. Das Überleben unter Dialysebedingungen ist abhängig vom auslösenden Amyloidosetyp. So ist die Prognose an Dialyse von AA Erkrankten zwar besser als die von AL Erkrankten, dennoch weisen alle Amyloidosebetroffenen ein grundsätzlich schlechteres Überleben als zum Beispiel vergleichbare nicht diabetische Dialysepatienten auf. Die Daten zu Verläufen nach Nierentransplantation sind erwartungsgemäß aus sehr kleinen Kohorten erhoben und sind demnach in ihrer Aussagekraft etwas eingeschränkt. In den meisten Publikationen weisen AA Erkrankte vergleichbare Ergebnisse wie Patienten mit anderen Systemerkrankungen auf. Auch unter AL Amyloidose sind die Transplantationsdaten vielversprechend, allerdings bei stark selektioniertem Patientengut.

AA Amyloidose

Das Primärziel in der Behandlung der AA-Amyloidose ist die Elimination des auslösenden Prozesses, der bei

Diagnosestellung der Amyloidose nicht selten noch unerkannt ist. Chronische Infektionen wie Osteomyelitisherde sind, wenn initiale antimikrobielle Langzeittherapien keinen ausreichenden Effekt hatten, in der Regel chirurgisch zu sanieren. Zugrundeliegende Autoimmunerkrankungen vor allem des rheumatologischen Formenkreises sind bei Entstehung einer AA oft nicht ausreichend behandelt und bedingen oft eine Eskalation der Therapie auf Biologics. Die seltenen erblichen Fiebersyndrome sprechen häufig auf IL-1 und/oder IL-6 modulierende Antikörpertherapien an [19, 20]. Der serologisch entscheidende Marker für den Verlauf ist das SAA, das unter Therapie auf Werte <3 mg/l fallen sollte. Wird dies erreicht und bleibt der Wert unter 10 mg/l, steigt das mediane Zehn-Jahresüberleben auf >90 Prozent an. Bleiben die Werte darüber halbiert sich die Überlebenszeit [18].

AL-Amyloidose

Die Behandlung der Leichtkettenamyloidose fokussiert sich auf die Absenkung der FLC-Last, auch wenn diese oft nur diskret (wenige mg/l) oberhalb der Norm liegt. Da die Plasmazellklone nur in den seltensten Fällen dauerhaft zurückzudrängen oder gar zu eradizieren sind, muss die Therapie mit Bedacht ob der potentiellen Wirkung gegen die Nebenwirkungen abgewogen werden [21].

Die derzeit verwendeten Chemotherapieschemata orientieren sich an denen zur Behandlung des multiplen Myeloms. Das Ziel ist eine nach

hämatologischen Kriterien definierte Komplettremission. Hierunter gibt es weitere Abstufungen, die ein entsprechend schlechteres Langzeitüberleben aufweisen [22] (Tab. 2).

Die derzeit angewandten Schemata nutzen Kombinationen von Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason oder Cyclophosphamid/Thalidomid/Dexamethason oder seltener Melphalan/Dexamethason. Dosisanpassungen entsprechend des Alters und der Komorbiditäten sind eher die Regel als die Ausnahme. Bei jüngeren Erkrankten (<60 Jahren) ist die autologe Stammzelltransplantation nach vorhergehender Hochdosis-Melphalanbehandlung mit sehr guten Langzeitergebnissen verbunden [23]. Allerdings ist eine höhergradige Herz- und/oder Beteiligung des autonomen Nervensystems eine relevante Kontraindikation, da in diesen Fällen mit einer vergleichsweise hohen Morbidität und Mortalität zu rechnen ist [24].

Transthyretin- (TTR) Amyloidose

Lange Zeit war die Lebertransplantation die einzige Therapieoption für die erbliche Form der ATTR, mit der die Hauptquelle des pathologischen Precursors eliminiert werden kann. Erfolgt die Transplantation früh genug im Verlauf der Erkrankung, beträgt das mittlere Überleben >20 Jahre (das Zehn-Jahresüberleben beträgt 85 Prozent) [25]. Aber auch hier gilt, dass sich die Prognose auch nach erfolgreicher Transplantation bei relevanter Herzbeteiligung deutlich verschlechtert, weswegen bei solchen Patienten eine strenge Indikationsstellung erfolgen muss. Neben der Elimination des „Auslösers“ mittels Lebertransplantation befinden sich seit wenigen Jahren kleine Moleküle im Einsatz, die zirkulierendes Transthyretin stabilisieren und so eine Filamentbildung verhindern können (Tafamidis®). In einer klinischen Studie mit Patienten die an einer Val30Met-Variante erkrankt waren, konnte der Einsatz des Medikaments den Progress etwas verlangsamen. Eine Restitutio ist hiermit aber nicht einmal ansatzweise möglich [26]. Kürzlich wurde die Zulas-

sung für familiäre ATTR mit $^{\circ}$ I Polynuropathie erteilt, weitere messbare Effekte ergeben sich eventuell aus Phase IV-Studiendaten, um den klinischen Nutzen besser zu beurteilen.

Ausblick und Zusammenfassung

Mit zunehmendem Verständnis der Pathogenese der Amyloidose ergeben sich rezent Behandlungsoptionen, die zur Entwicklung von neuen Substanzen führt. Diese neuen Therapien zielen zum einen auf die Bildung des Precursorproteins ab, zum anderen sollen sie die Fibrillenaggregation wirksam bremsen. Über eine kleine Auswahl soll hier berichtet werden:

Geninterferenz mittels siRNAs ist der vielleicht vielversprechendste Ansatz, der sich bisher bei ATTR und auch AL als effektiv erwies [27, 28]. Hierbei inhibieren entsprechend ‚designte‘ siRNA die Translation des Precusormoleküls (Transthyretin, respektive Leichtketten/Immunglobulinbildung).

Ein weiterer sehr interessanter Ansatz ist die Entfernung von SAP aus dem Blutkreislauf (siehe Abschnitt Pathophysiologie). So konnten palindromische small molecule-Sequenzen synthetisiert werden (namentlich: CPHPC), die in der Lage sind, zirkulierendes SAP zu eliminieren. Im weiteren Schritt kann darüber das verbleibende, in Amyloid gebundene SAP, über Komplementaktivierung markiert und über Makrophagen phagozytiert werden [29]. In einer kleinen Studie an 16 vorangig lebererkrankten Patienten wurde dieses Verfahren als sicher bewertet. Zudem konnte in den meisten Fällen ein signifikanter Rückgang des Amyloids in der Leber dokumentiert werden [31].

Grüner Tee-Extrakt, der hohe Konzentrationen von EGCG (Epigallocatechin-3-gallat) enthält, hat in mehreren kleineren Publikationen scheinbar positive Effekte auf einige Surrogatparameter wie zum Beispiel Pro-

teinurie bei Nierenbeteiligung. Allerdings ist der Wirkmechanismus nicht gänzlich verstanden. Es werden direkte Interaktion mit der Fibrillenbildung als auch oxidativen Stress reduzierende Effekte diskutiert. Klinische Studien laufen derzeit noch, eine abschließende Bewertung aller genannten Therapieoptionen ist noch nicht möglich.

Somit bleibt als Grundlage eine frühestmögliche Erkennung der Erkrankung. Therapien sollten unbedingt in spezialisierten Zentren vorgenommen werden, da entstehende Komplikationen für den Unerfahrenen oft nur schwer vorherzusehen sind.

Literatur beim Autor

Interessenkonflikte: keine

Dr. med. Simon Parmentier
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Abteilung Nephrologie Medizinische Klinik III
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Simon.Parmentier@uniklinikum-
dresden.de