

Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

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

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathophysiologie	4
3 Vorbeugung und Früherkennung	4
3.2 Früherkennung	4
4 Klinisches Bild	4
4.1 Symptome	4
5 Diagnose	5
5.1 Diagnose-Kriterien	5
5.2 Typisierung des Amyloids	6
5.3 Untersuchungen bei Erstdiagnose	6
5.4 Untersuchungen im Krankheitsverlauf	7
5.4.1 Responsekriterien der International Society of Amyloidosis	7
5.4.1.1 Hämatologische Remission	7
5.4.1.2 Organbezogene Remission	8
5.5 Einteilung in Stadien und Risikogruppen	8
5.6 Differenzialdiagnose	9
6 Therapie	10
6.1 Therapiestruktur	10
6.1.1 Erstlinientherapie	11
6.1.1.1 Niedrigrisiko	11
6.1.1.1.1 Induktionstherapie vor Hochdosistherapie	11
6.1.1.1.2 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation	12
6.1.1.1.3 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie	12
6.1.1.2 Mittleres Risiko	12
6.1.1.3 Hochrisiko	13
6.1.2 Progress/Refraktärität/Rezidiv	13
6.1.2.1 Therapieschemata	14
6.3 Besondere Situationen	15
6.3.1 IgM-assoziierte Amyloidose	15
6.3.2 Herzamyloidose	15
6.3.3 Nierenamyloidose	15
6.3.4 Medikamente zum Abbau von Amyloidablagerungen	15
6.3.4.1 Monoklonale Antikörper	15
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	16

9 Literatur	16
10 Aktive Studien.....	20
11 Therapie - Protokolle	20
13 Zulassungsstatus	20
14 Links.....	20
15 Anschriften der Experten	21
16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	21

Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose)

ICD-10: E85.-

Stand: November 2022

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)
- [Leitlinien-Report](#)

Autoren: Ute Hegenbart, Hermine Agis, Timon Hansen, Axel Nogai, Rahel Schwotzer, Stefan Schönland

1 Zusammenfassung

Amyloidosen sind seltene Proteinfaltungskrankheiten, bei denen sich Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate ablagern. Dies kann systemisch (Produktion- und Ablagerungsort verschieden) oder lokalisiert (Produktion- und Ablagerungsort ident) erfolgen. Die Nomenklatur richtet sich nach dem amyloidogenen Protein, was die frühere Einteilung in primäre und sekundäre Amyloidose abgelöst hat. Systemische Amyloidosen sind potenziell lebensbedrohliche Komplikationen von monoklonalen Gammopathien (Leichtketten, AL-Amyloidosen), altersbedingte Erkrankungen (Transthyretin, nicht mutiert; ATTRwt), chronischen Entzündungen (Serum Amyloid A, AA-Amyloidosen) oder sie treten im Rahmen einer monogenetischen Erkrankung familiär auf (am häufigsten Transthyretin, TTR-Amyloidosen). Die kausale Behandlung der AL-Amyloidose besteht in der Reduktion der Amyloid-bildenden Leichtketten mittels Immun-Chemotherapie. Die Frühdiagnose der Erkrankung ist essenziell. Zu diesem Zeitpunkt sind die Patientinnen und Patienten (Pat.) noch Immun-Chemotherapie-fähig und können daher noch effektiv behandelt werden, wodurch weitere Funktionsverschlechterungen der Organe vermeidbar sind.

Pat. sollten nach Möglichkeit vor Therapieeinleitung in einem Amyloidosezentrum vorgestellt werden. Eine Liste der Zentren finden sich auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Amyloidkrankheiten (www.amyloid.de). Auch in der Schweiz und in Österreich gibt es entsprechende Zentren (Schweizer Amyloidosenetzwerk des Universitätsspitals Zürich <https://www.usz.ch/krankheit/amyloidose/>; Interdisziplinäres Amyloidosezentrum der Medizinischen Universität Wien).

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Amyloidose ist ein Oberbegriff für verschiedene Erkrankungen mit unterschiedlicher Ursache, Prognose und Therapie [1]. In dieser Leitlinie soll auf die zu den häufigsten Formen zählende AL-Amyloidose, eingegangen werden. Es sind zur sicheren Differenzialdiagnose und korrekten Therapieauswahl aber auch Kenntnisse über die anderen Amyloidosen (siehe oben) erforderlich.

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der AL-Amyloidose beträgt 5-13 Personen pro Million Einwohner/Jahr in der nord-amerikanischen Bevölkerung [2]. Für Deutschland liegen noch keine exakten Zahlen vor, da die Erkrankung erst seit 2018 in einem Register erfasst wird. Auch in der Schweiz wurde ein Regis-

ter etabliert. Die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit steigendem Alter zu, wie auch die Häufigkeit der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) [3], siehe [Onkopedia Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz](#). Männer erkranken häufiger als Frauen.

2.3 Pathophysiologie

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

Die zugrundeliegende Plasmazeldyskrasie entspricht bei 90% der Pat., abhängig von dem Ausmaß der Knochenmarkinfiltration, einer monoklonalen Gammopathie oder einem asymptomatischen multiplen Myelom (wenn man von den Amyloidose-assoziierten Endorganschäden absieht). Nur ca. 10% sind an einem symptomatischen multiplen Myelom oder einem B-Zell-Lymphom erkrankt.

Das Paraprotein, das zur Amyloidose führt, ist im Gegensatz zum Multiplen Myelom zu 80% lambda-positiv und meist durch das Fehlen einer schweren Kette in der Immunfixation im Serum gekennzeichnet. In der zytogenetischen Untersuchung des Knochenmarks mittels FISH findet sich bei > 50% der Pat. eine Translokation t(11;14) in CD138+ Plasmazellen [6].

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.2 Früherkennung

Bei Fällen mit monoklonaler Gammopathie und pathologischem Leichtketten-Quotienten:

- Herzamyloidose: NT-proBNP-Messung
- Nierenamyloidose: Bestimmung von Albumin im Urin

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

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

Tabelle 1: Symptome der AL-Amyloidose

Organ	Symptome	Abklärung
Herz	Dyspnoe bei Belastung, Ödeme, Palpitationen, Hypotonie, Ruhetachykardie, Halsvenenstauung, Pleura- und Perikarderguss	EKG, Echokardiografie, Kardio-MRT, Holter-Monitoring, Röntgen oder CT Thorax
Niere	Ödeme (nephrotisches Syndrom)	Protein und Albumin im 24h-Sammelurin, und Protein/Kreatinin und Albumin/Kreatinin Ratio aus Spontanurin (für Verlaufskontrollen gut geeignet)
Magen-Darm-Kanal	Inappetenz, Gewichtsverlust, Diarrhoe, GI-Blutungen	Endoskopie mit Biopsien
Leber	Harte Hepatomegalie, Ascites	Sonografie, Messung von AP und gamma-GT
Peripheres Nervensystem	Sensomotorische Polyneuropathie	ENG, EMG
Autonome Neuropathie	Eingeschränkte Herzfrequenz-Variabilität, Orthostase, Diarrhoe oder Obstipation, Blasenentleerungsstörung	Schellong-Test, Holter-EKG, Restharn-Sonographie
Weichteile	Makroglossie, Hauteinblutungen (z.B. periorbitale Blutungen), Heiserkeit, Splenomegalie, Gerinnungsstörungen, Gelenkschwellungen, Nagelveränderungen	Faktor X Messung Sonografie Milz und Restharn
Lunge	Dyspnoe, O ₂ -Diffusionsstörung, Infiltrate	Röntgen und CT Thorax Spirometrie mit Diffusionskapazität

Selten entsteht eine AL-Amyloidose als rein lokale Amyloidose, bei welcher Produktions- und Ablagerungsort identisch sind. Diese findet sich vor allem in ableitenden Harnwegen, Kehlkopf und Bronchialbaum, in der Haut oder als Rundherd in der Lunge. Hier kann es zu spezifischen Symptomen wie isolierte Heiserkeit, Hautveränderungen oder Hämaturie kommen oder die Diagnose ist ein Zufallsergebnis einer anderen Diagnostik. Die Pathogenese ist unklar. Langzeitnachsichtungen zeigen, dass es äußerst selten zu einem Übergang in eine systemische Amyloidose kommt, da keine amyloidogenen Leichtketten zirkulieren. Lokale Amyloidosen werden nicht oder lokal-chirurgisch behandelt. Es besteht keine Indikation zur Immun-Chemotherapie. Die Pat. sollten anfänglich alle 1 bis 2 Jahre hämatologisch untersucht werden, um den Verlauf zu beurteilen und sicher zu dokumentieren, dass es sich um eine lokale Amyloidose handelt, da die Differenzierung zu systemischen Formen anfänglich nicht immer sicher ist. Bei Lymphknotenbeteiligung ist auf die mögliche Entwicklung eines Lymphoms zu achten.

5 Diagnose

5.1 Diagnose-Kriterien

Die Diagnose der Amyloidose ist nur per Gewebsbiopsie möglich. Hier werden Kongorot-positive, interstitielle oder vaskuläre Amyloidablagerungen nachgewiesen, die polarisationsoptisch eine grüne oder rot-gelbliche Doppelbrechung aufweisen. Eine Ausnahme ist die Transthyretin (ATTR)-Amyloidose des Herzens, die mittels einer Skelettszintigrafie diagnostiziert werden kann. In der Skelettszintigrafie wird die Spätaufnahme des Tracers beobachtet (meist Technetium; radioaktiv markierte Substanz, die an Transthyretin-Amyloid bindet). Der sog. Perugini-Score wird eingesetzt, um die **kardiale Tracer**-Anreicherung bei einer **Skelettszintigrafie** zu beurteilen. Schweregrad Perugini 1 kann bei AL- und ATTR-Amyloidose vorhanden sein; Schweregrade 2 und 3 meist nur bei ATTR (und sehr selten ApoA1-Amyloidose). Der Score kann somit auch zur Unterscheidung zwischen **AL-** und **ATTR-Amyloidose** herangezogen werden. Sollte zusätzlich zu einer positiven Skelettszintigrafie eine monoklonale Gammopathie nachweisbar sein, ist eine Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich. Meist ist es aber nicht notwendig, das klinisch betroffene Organ zu biopsieren.

Als Screeningmethode eignen sich Biopsien von subkutanem Fett, Knochenmark oder aus dem Magen-Darm-Trakt (Duodenum, tiefe Rektumbiopsie). Auch lohnt es sich, nach Biopsien der vergangenen 1-2 Jahre aus anderem Anlass zu fragen, da die Kongorotfärbung an diesen Biopsien auch noch nachträglich durchgeführt werden kann und somit eine neue Biopsie evtl. überflüssig wird. Dies ist bedeutsam, da bei Amyloidose mit einem höheren Blutungsrisiko zu rechnen ist, auch wenn die plasmatische Gerinnung, Thrombozytenzahl und -funktion unauffällig sind. Falls die Screeningbiopsien nicht erfolgreich sind, sollte eine Histologie aus dem symptomatischen Organ gewonnen werden. Aufgrund der höheren Sensitivität sollte bei dringendem Therapiebedarf eine direkte Biopsie des symptomatischen Organs erfolgen, um einen Zeitverlust durch falsch-negative Screening-Biopsien zu vermeiden.

5.2 Typisierung des Amyloids

Im nächsten Schritt muss eine Typisierung des Amyloids erfolgen, um Fehldiagnosen zu vermeiden, da Pat. mit anderen Formen als die AL-Amyloidose ebenfalls häufig eine monoklonale Gammopathie aufweisen [8, 9]. Im deutschsprachigen Raum hat sich die Immunhistologie als Standard etabliert [10].

5.3 Untersuchungen bei Erstdiagnose

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

Allgemeine Diagnostik:

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

Laborparameter:

- Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, Jolly-Körperchen
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
- Nierenretentionsparameter (Kreatinin incl. berechneter GFR, Harnstoff)
- Leberwerte (GOT, GPT; AP, gamma GT, LDH)
- Gesamteiweiß und Albumin im Serum
- Elektrophorese mit Bestimmung des M-Gradienten; Immunfixations-Elektrophorese im Serum und Urin
- Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ
- Freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ incl. Berechnung des Quotienten und der Differenz (dFLC)
- 24 h-Sammelurin zur Quantifizierung der Eiweiß- und Albumin-Ausscheidung sowie ggf. auch der Leichtketten-Ausscheidung mittels Urinelektrophorese (CAVE: keine Bestimmung der *freien* Leichtketten im Urin)
- Kardiale Biomarker (TNT, NT-ProBNP)
- Quick, PTT, Faktor X

Bildgebende Diagnostik:

- Low-Dose-Osteo-CT oder Ganzkörper-MRT: bei zugrundeliegendem multiplen Myelom obligatorisch (siehe [Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom](#)), aber auch ohne Kriterien eines

multiplen Myeloms zum Ausschluss von Osteolysen zu erwägen (siehe [Onkopedia Leitlinie MGUS](#))

- Ggf. Skelettszintigrafie zum Ausschluss einer myokardialen Anreicherung (DD: ATTR-Amyloidose, siehe Kapitel 5.1)
- CT Thorax und Spirometrie bei V.a. pulmonale Amyloidose
- Transthorakale Echokardiographie, EKG, ggf. Kardio MRT
- 24h- oder 48h EKG (Rhythmusstörung und eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität)
- Sonografie Abdomen (Leber- und Milz-Größe, Restharnmessung)
- Neurologische Untersuchung mit elektrophysiologischer Untersuchung

Zytologische/histologische Sicherung der zu Grunde liegenden Knochenmarkerkrankung:

- Knochenmarkzytologie (prozentualer Anteil Plasmazellen)
- Multiparametrische Immunphänotypisierung des Knochenmarks zum Ausschluss einer zu Grunde liegenden Lymphomerkkrankung
- Knochenmarkbiopsie (Anteil monoklonaler Plasmazellen, Ausschluss lymphatische Infiltration und Amyloid-Nachweis)
- FISH-Untersuchung des Knochenmarks auf Translokation t(11;14), Zugewinn 1q21, Deletion 17p13 und t(4;14)

5.4 Untersuchungen im Krankheitsverlauf

Im Rahmen des internationalen Amyloidose-Kongresses in Tours 2004 wurde ein Konsensus-Papier erarbeitet, in dem die Kriterien der hämatologischen Remission und des Organansprechens definiert wurden [11]. Durch Palladini et al. [12] wurde der Begriff der „sehr guten partiellen Remission“ (VGPR) neu eingeführt und die Kriterien des kardialen Organansprechens erweitert. Im Vergleich zum Multiplen Myelom spielen die freien Leichtketten im Serum bei der Einschätzung der hämatologischen Remission eine übergeordnete Rolle. Neu eingeführt wurde auch die Messgröße dFLC (Differenz zwischen involvierter und nicht-involvierter freier Leichtkette), da Amyloidose-Pat. häufig eine eingeschränkte Nierenfunktion haben. Bei gutem Therapie-Ansprechen kann es sogar zum Anstieg der gesunden Leichtkette im Serum als Zeichen einer kompletten Remission kommen. Neuere Daten legen nahe, dass die minimale Resterkrankung für die Wahrscheinlichkeit eines Organansprechens und somit für die Prognose von Bedeutung ist.

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

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

5.4.1 Responsekriterien der International Society of Amyloidosis [13]

5.4.1.1 Hämatologische Remission

Kriterien einer kompletten Remission (aCR = amyloidoseCR):

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

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

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

Kriterien einer partiellen Remission (PR):

- Reduktion der dFLC um 50%

Kriterien einer progredienten Erkrankung (PD):

- Verdopplung der dFLC vom niedrigsten Wert ausgehend, Anstieg > 100 mg/l

Kriterien einer stabilen Erkrankung (SD):

- weder CR, VGPR, PR oder PD.

5.4.1.2 Organbezogene Remission

Herz

- Abnahme der Septumdicke um 2 mm oder
- Besserung des NYHA Stadiums um 2 Stufen bei unveränderter Diuretika-Dosis
- Abnahme des NT-ProBNP Wertes um 30% (mindestens um 300 ng/l) bei einem baseline NT-proBNP von mind. 650 ng/l

Niere

- Reduktion der Proteinurie um 30% oder auf < 0,5 g/24h bei stabiler Nierenfunktion

Leber

- Abnahme der Organgröße um 2 cm in der Schnittbildgebung
- Abfall der über den Normbereich erhöhten AP um 50%

Magen-Darm-Kanal, Nervensystem, Lunge, Weichteile

- Keine objektiven Kriterien definiert

5.5 Einteilung in Stadien und Risikogruppen

Zur Abschätzung der Überlebensprognose sowie zur Stratifizierung in Studien erfolgt eine Einteilung in Stadien unter Verwendung der kardialen Biomarker NT-proBNP und kardiales Troponin T (cTnT), was die Bedeutung der Schwere des Herzbefalls für die Prognose der Pat. widerspiegelt. In [Tabelle 2](#) ist die 2013 von europäischen Expertinnen und Experten modifizierte kardiale Stadieneinteilung dargestellt, die ursprünglich 2004 von der Mayo Clinic vorgeschlagen worden war [14]. Bei Pat. mit AL-Amyloidose der Niere kann man anhand einer weiteren Stadieneinteilung aus dem Jahr 2014 das Risiko des Eintretens einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz innerhalb von 3 Jahren nach Diagnose abschätzen ([Tabelle 3](#)) [15].

Tabelle 2: Europäische modifizierte kardiale Mayo Clinic Stadieneinteilung

Biomarker	Stadium I	Stadium II	Stadium IIIa	Stadium IIIb
cTnT [ng/ml]	< 0.035	> 0.035	> 0.035	> 0.035
	und	oder	und	und
NT-proBNP (pg/ml)	< 332	> 332	> 332 (aber ≤ 8500)	> 8500
Medianes OS (Mo.)	130	54	24	4

Tabelle 3: Stadieneinteilung bei AL-Amyloidose der Nieren

Biomarker	Stadium I	Stadium II	Stadium III
eGFR [ml/min]	≥ 50	≤ 50	≤ 50
	und	oder	und
Proteinurie [g/24h]	≤ 5	≥ 5	≥ 5
Dialyse nach 3 Jahren	0%	7%	60%

5.6 Differenzialdiagnose

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

Die [Tabelle 4](#) zeigt die aktuelle Klassifikation der Amyloidosen, die in der Differenzialdiagnose zu berücksichtigen sind. Die Einteilung der Amyloidosen erfolgt nicht mehr wie früher als „primäre“ oder „sekundäre“, sondern entsprechend des Amyloid-bildenden Proteins.

Eine Sonderstellung hat die Transthyretin-Amyloidose, da sie sowohl erworben (SSA, neu: wild-Typ TTR Amyloidose, ATTRwt) oder hereditär (ATTRv) auftreten kann. Die ATTRwt wird in Zukunft sicher die häufigste Differentialdiagnose zur AL Amyloidose darstellen. Mit einem Technetium-basierten Knochenscan kann das gleichzeitige Vorliegen einer ATTR-Amyloidose ausgeschlossen werden.

Tabelle 4: Differenzialdiagnose der AL-Amyloidose

Typ	Abkürzung	Vorläufer-protein	Syntheseort	Zugrunde liegende Erkrankung	Bemerkung
Leichtketten	AL	Monoklonale Immunglobulin-Leichtkette	Knochenmarkselten andere lymphatische Organe	Plasmazell-Dyskrasie mit Expression einer monoklonalen Leichtkette, selten Multiples Myelom oder andere B-Zell-Lymphome	alle Organe außer ZNS betroffen
Serum-Amyloid A	SAA	Serum Amyloid A	Leber	Chronische Entzündungen	meist Niere und Magen-Darm-Kanal betroffen
wildtyp-TTR-Amyloidose	ATTRwt	Unmutiertes Transthyretin	Leber > 90%	Assoziiert mit dem Altern	meist Männer > 65 Jahre, Herz- und Weichteilbeteiligung (Ligamente: Karpaltunnelsyndrom, Spinalkanalstenose)
Transthyretin	ATTRv	Mutiertes Transthyretin	Leber > 90%	Hereditär > 100 Mutationen bekannt	Häufigster hereditärer Typ, häufig peripheres Nervensystem und Herz betroffen
Fibrinogen	AFib	Mutierte Fibrinogen α-Kette	Leber	Hereditär 6 Mutationen bekannt	Ausschließliche Nierenbeteiligung
ApoA-I	AApoAI	Mutiertes Apolipoprotein AI	Leber, Darm	Hereditär > 50 Varianten bekannt, > 13 mit Amyloidose assoziiert	Meist Nieren-, Leber- und Herzbeteiligung

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

Humangenetische Diagnostik

- Wichtigste Differenzialdiagnose der kardialen Amyloidose ist die ATTR-Amyloidose. Durch eine Mutationstestung des Transthyretin-Gens kann die hereditäre Form sicher ausgeschlossen werden. Bei Fehlen einer Mutation und Nachweis von Transthyretin im Amyloid ist von einer alterungs-assoziierten (Wildtyp) ATTR-Amyloidose auszugehen. Da Pat., die älter als 70 Jahre sind, relativ häufig auch eine monoklonale Gammopathie aufweisen, ist die Differenzialdiagnose der AL- zur ATTR-Amyloidose unabdingbar, um nicht Pat. mit Wildtyp-ATTR-Amyloidose durch eine unnötige Therapie zu belasten und gleichzeitig eine wirksame Behandlung zu versäumen.
- Bei Pat. mit isolierter Nierenamyloidose und ggf. Fehlen einer monoklonalen Gammopathie ist der Ausschluss familiärer Amyloidoseformen notwendig (z. B. AA Amyloidose bei chron. entzündlichen/autoimmunologischen Erkrankungen, ApoA1- oder Fibrinogen-alpha-Amyloidose).
- Die Zustimmung zur Keimbahnmutationsuntersuchung unterliegt den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes.
- Bei Nachweis einer Mutation dürfen Angehörige nicht sofort getestet werden, sondern müssen zuvor zu einer humangenetischen Beratung überwiesen werden.

Falls die Amyloidose mit diesen Methoden nicht sicher zugeordnet werden kann, ist eine weitere Amyloid-Diagnostik anzustreben (z.B. Massenspektrometrie) [13].

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Eine Therapie ist bei jeder AL-Amyloidose mit signifikantem Organbefall indiziert. Die Kriterien für die Organbefälle wurden in Konsensuskriterien definiert [11]. Durch die Evaluation der kardialen Biomarker TNT und NT-ProBNP sind bessere Aussagen zu Ansprechen und Prognose möglich [12]. Ziel der Therapie ist es, weitere Amyloidablagerungen zu verhindern. Konsekutiv kommt es dadurch zu einer Stabilisierung der Organfunktionen, in einigen Fällen sogar zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung, z.B. Rückgang der Albuminurie. Viele der verwendeten Therapieschemata werden von den Therapien des multiplen Myeloms abgeleitet (siehe [Onkologia Leitlinie Multiples Myelom](#)), jedoch sollten bei Pat. mit AL-Amyloidose reduzierte Dosierungen verwendet werden.

Für die Auswahl der Therapie und der Dosierung sollten folgende Faktoren, welche das Risiko für therapieassoziierte Komplikationen beeinflussen können, herangezogen werden:

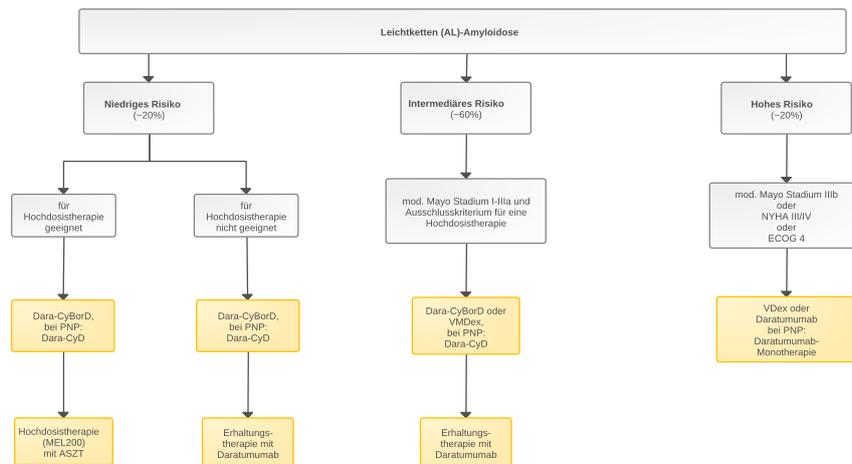
- Grad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium, TNT, NT-proBNP → bei Erstdiagnose kardiale Stadieneinteilung, siehe Kapitel 5.3)
- Grad der Niereninsuffizienz (eGFR, Proteinurie → bei Erstdiagnose renale Stadieneinteilung, siehe Kapitel 5.3)
- Alter
- Karnofsky-Index/ECOG
- Anzahl der betroffenen Organe
- Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Polyneuropathie

- Vorliegen einer GI-Trakt-Beteiligung mit Resorptionsstörung

6.1.1 Erstlinientherapie

Die Auswahl der Erstlinientherapie der AL-Amyloidose richtet sich nach Risikokategorien. Ein entsprechender Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt. Im Jahre 2022 wurde von der internationalen Amyloidosegesellschaft (ISA) und der EHA eine Leitlinie zur Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation [16] und eine Leitlinie zur Behandlung von Pat., die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind [17], veröffentlicht. Wenn möglich, sollten Pat. in Studien eingebracht werden. Zurzeit sind Studien offen, bei denen zur Standard-Chemotherapie randomisiert ein Anti-Amyloid-Antikörper addiert wird (siehe Kapitel 10).

Abbildung 1: Erstlinientherapie bei Leichtketten (AL)-Amyloidose



Legende:

Zusammensetzung und Dosierungen der Therapieschemata [siehe Anhang Therapieprotokolle](#). PNP: Polyneuropathie; Dara: Daratumumab; Cy: Cyclophosphamid; D: Dexmethason; Bor oder V: Bortezomib; M oder MEL: Melphalan.

Die Risikoeinteilung wird ab Kapitel 6.1.1.1 dargestellt

6.1.1.1 Niedrigrisiko

Nur ca. 20% der Fälle sind bei gutem Performance-Status und nur milder Beeinträchtigung der Organfunktionen primär für eine Hochdosistherapie geeignet.

6.1.1.1.1 Induktionstherapie vor Hochdosistherapie

Aufgrund des meist kleineren B-Zell-Klons ist der Einsatz einer Induktionstherapie nicht so fest etabliert wie beim multiplen Myelom. In mehreren retrospektiven und prospektiven Studien konnten aber hohe Ansprechraten und in einer randomisierten Studie ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben durch eine Bortezomib-basierte Induktionstherapie gezeigt werden [18, 22]. Gemäß Expertenkonsensus werden daher 2 bis 4 Zyklen einer Bortezomib-basierten Therapie +/- Daratumumab (Dara-CyBorD) bei einer KM-Infiltration von > 10% als Standardtherapie empfohlen. Bei Erreichen einer kompletten Remission durch die Induktionstherapie kann erwogen werden, auf die Hochdosistherapie zu verzichten bzw. sie auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Die Gammopathie- und Organparameter sollen in diesem Falle alle drei Monate kontrolliert werden. Nach Dara-CyBorD ist die Erhaltungstherapie mit monatlichem Daratumumab s.c. bis zum Rezidiv/Progress zugelassen. Falls eine Verbesserung von Risikogruppe mittleres oder Hochrisiko- in die Niedrigrisikogruppe stattfindet, kann die Option der Hochdosistherapie erneut geprüft werden.

6.1.1.1.2 Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Die Hochdosis-Melphalantherapie (200 mg/m²) mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation ist bei Pat. ist über Jahre hinweg wichtigstes Therapieelement für junge Pat. gewesen. Maßgeblich ist die Anwendung von Auswahlkriterien, um die Eignung des Pat. zu prüfen. Bei Nicht-Einhaltung dieser Kriterien steigt die Transplantations-assoziierte Mortalität (TRM) deutlich an. Für die Tandem-Transplantation als Erstlinientherapie existieren keine überzeugenden Daten in der publizierten Literatur [23].

International akzeptierte Auswahlkriterien sind:

- Niedrigrisikogruppe
- Alter < 65-70 Jahre
- Karnofsky-Index > 70%, ECOG < 2
- Mod. Mayo-Stadium < 3 bzw. Herzinsuffizienz < Stadium NYHA III
- Systolischer Blutdruck (ohne Medikamente > 90 mmHg)
- Keine kardial bedingten Ergussbildungen
- Kreatinin-Clearance > -50 ml/min

Nach Publikation einer randomisierten Studie [24], in der die Hochdosistherapie gegenüber einer konventionellen Therapie geprüft wurde und keinen Vorteil zeigte, ist eine Diskussion über den Stellenwert der Hochdosistherapie entstanden. Die Studie wurde allerdings stark kritisiert, da dort auch Pat. mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA IV) eingeschlossen wurden und im Transplantationsarm eine Mortalität von 26% zu verzeichnen war. Andere Langzeit-Beobachtungsstudien [25] zeigen ein exzellentes Langzeitüberleben, insbesondere nach Erreichen einer kompletten Remission (aCR, Definition siehe Kapitel 5.4.1.1). Die TRM ist durch verbesserte Patientenauswahl in Amyloidose-spezialisierten Transplantationszentren auf unter 5% zurückgegangen. Allerdings besteht besonders bei Pat. mit Nierenschädigung ein stark erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen mit passagerer oder permanenter Dialysepflichtigkeit. Daher sollte eine Hochdosistherapie nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

6.1.1.1.3 Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie

Für eine Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nach Hochdosistherapie liegen bisher nur wenige Daten vor, daher sind diese zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu empfehlen.

6.1.1.2 Mittleres Risiko

Pat. im modifiziertem Mayo Stadium I-IIIa, die in diesem Stadium in der Regel primär nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind (ca. 60% der Fälle), werden auf der Basis von Ergebnissen zweier Phase-III-Studien mit einem Bortezomib-basiertem Triplet +/- Daratumumab (Dara-CyBorD, VMDex) behandelt, sofern keine signifikante Polyneuropathie besteht. Aufgrund der exzellenten Ergebnisse der ANDROMEDA-Studie [26] mit hohen Raten in Bezug auf Gesamtansprechen, Erreichen einer aCR und Organansprechen wurde die Kombination Daratumumab-Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason (Dara-CyBorD) als erste Therapie zur Behandlung der AL-Amyloidose zugelassen (in der Zulassungsstudie Verabreichung von 6 Zyklen). Sie ist der neue Standard für neu diagnostizierte Pat. mit mittlerem Risikoprofil. Hervorzuheben ist, dass im CyBorD-Schema andere Dosierungen als im Myelom-typischen VCD-Schema (Bortezomib zweimal/Woche, Cyclophosphamid intravenös, Dexamethason in hoher Dosis) verwendet werden. Zu beachten ist, dass die in der Zulassungsstudie gewählte hohe Dexamethasondosis

von 40 mg dem individuellen Patientenstatus anzupassen ist, da niedrigere Dosen mit einem geringeren Risiko einer kardialen Dekompensation verbunden sind.

In der zweiten Phase-III-Studie wurde Bortezomib/Melphalan/Dexamethason (VMDex) mit Melphalan/Dexamethason (MDex) verglichen; die Dreierkombination zeigte deutlich verbesserte Ergebnisse in Bezug auf Gesamtansprechen, Remissionstiefe, progressionsfreies und Gesamtüberleben im Vergleich zur Zweierkombination [27]. VMDex ist daher eine gute Alternative für Patienten, die nicht mit Dara-CyBorD behandelt werden (können). Für Pat. mit signifikanter Polyneuropathie bestehen die Optionen, das Bortezomib in den Kombinationen Dara-CyBorD oder VMDex wegzulassen oder mit Daratumumab als Monotherapie zu behandeln, was allerdings nicht prospektiv geprüft wurde (siehe Anlage Therapieschemata).

6.1.1.3 Hochrisiko

Bei ca. 20% der Pat. besteht aufgrund einer fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit hohen kardialen Biomarkern (modifiziertes Mayo Stadium IIIb) ein hohes Risiko für therapieassoziierte Komplikationen, so dass sich eine Transplantation per se verbietet und die medikamentöse Therapie nur mit deutlicher Dosisreduktion und engmaschigem Monitoring erfolgen kann. Geeignet erscheinen Monotherapien oder Zweierkombinationen wie Bortezomib, Bortezomib/Dexamethason oder Daratumumab, was auch bei Pat. mit PNP zu bevorzugen wäre. Zulassungen dafür bestehen formal nicht, aber der Einsatz von Daratumumab wird derzeit in einer Phase-II-Studie prospektiv geprüft (NCT04131309).

6.1.2 Progress/Refraktärität/Rezidiv

Eine besondere Herausforderung stellt die Wahl des optimalen Zeitpunkts für die Initiierung einer Zweitlinientherapie oder der Therapieumstellung bei VGPR ohne Organansprechen dar. Hierbei können vor allem drei Szenarien auftreten:

- *Refraktärität:* Nach 2 bis 3 Zyklen einer neu begonnenen Therapie sollte das Ansprechen überprüft und die Therapie bei fehlendem hämatologischem Ansprechen umgestellt werden, da ansonsten das Risiko weiterer Amyloidablagerungen mit konsekutiver Verschlechterung der Organfunktionen besteht.
- *Hämatologisches Ansprechen, aber persistierende oder progrediente Organfunktionsstörung:* Kommt es trotz optimalem Therapieansprechen (aCR) zu keiner Verbesserung oder sogar zu einer Verschlechterung von Organfunktionen, sollte die Suche nach Residuen des amyloidogenen B-Zell-Klons durch MRD-Diagnostik im Knochenmark (z.B. mittels Next-Generation flow cytometry) erwogen und im Falle einer MRD-Positivität eine Therapieumstellung diskutiert werden [28].
- *Hämatologischer Progress nach initialem Therapieansprechen mit Organfunktionsverbesserung:* Wird die Zweitlinientherapie erst bei Eintreten einer erneuten Organfunktionsverschlechterung initiiert, kann dies einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose haben [29, 30] Das dFLC-Level, ab dem es erneut zur Ablagerung von organschädigendem AL-Amyloid kommt, ist allerdings individuell sehr unterschiedlich. Gemäß einer italienischen Studie kommt es im Falle einer sog. Hochrisiko-dFLC-Progression in 85% der Fälle innerhalb von im Median 6 Monaten zu einer kardialen Funktionsverschlechterung, weshalb die Autoren diese Parameter als Trigger zur Wiederaufnahme (oder Umstellung) der hämatologischen Therapie vorschlagen [30, 31]. Er ist wie folgt definiert und schließt die Präsenz aller drei folgenden Parameter ein: Anstieg der dFLC um > 20 mg/l, > 20%iger Anstieg des Basislevels bei Diagnose und > 50%iger Anstieg im Vergleich zum niedrigsten Level, der durch die Erstlinientherapie erreicht wurde.

6.1.2.1 Therapieschemata

In [Abbildung 2](#) ist anhand eines Algorithmus gezeigt, welche Optionen abhängig von der Vortherapie für die weiteren Therapielinien zur Verfügung stehen. Die 2022 von der ISA und der EHA veröffentlichte Leitlinie zur Behandlung von Pat., die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind, enthält ebenfalls Empfehlungen zur Therapie im Rezidiv [\[17\]](#). Eine explizite Medikamentenzulassung für die Rezidivtherapie gibt es nicht, da die Studiendaten hauptsächlich aus retrospektiven Analysen und kleineren Phase-II-Studien resultieren. Bis dato wurde nur eine Phase-III-Studie zur Therapie der rezidivierten oder refraktären AL-Amyloidose veröffentlicht, in der Ixazomib/Dexamethason gegenüber einer vom behandelnden Arzt/Ärztin gewählten Therapie („physician’s choice“) geprüft wurden [\[32\]](#). Da der primäre Endpunkt (Verbesserung der CR-Rate) nicht erreicht wurde, erfolgte aus der Studie keine Zulassung dieser Kombination. Nachfolgend sind die wichtigsten Kombinationen aufgelistet:

Triplettherapien:

- Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason [\[33, 34\]](#)
- Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason [\[33\]](#)
- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason [\[35\]](#)
- Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason [\[36\]](#)

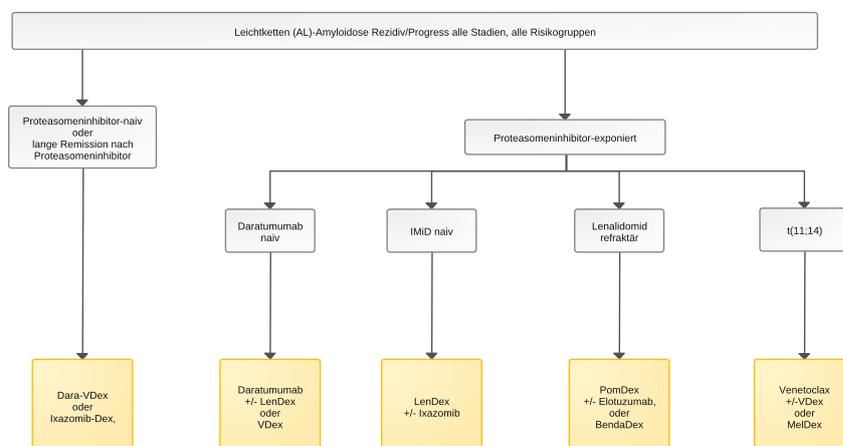
Doublettherapien:

- Bortezomib/Dexamethason [\[37, 38\]](#)
- Ixazomib/Dexamethason (Off-label!) [\[32\]](#)
- Lenalidomid/Dexamethason [\[39\]](#)
- Pomalidomid/Dexamethason [\[40\]](#)
- Bendamustin/Dexamethason [\[41\]](#)
- Daratumumab/Dexamethason [\[42, 43, 34\]](#)

Monotherapien:

- Venetoclax (Off-label!) [\[44\]](#)

Abbildung 2: Therapieoptionen bei rezidivierter/refraktärer Leichtketten (AL)-Amyloidose



Legende:

Zusammensetzung und Dosierungen der Therapieschemata siehe [Anhang Therapieprotokolle](#). Dara: Daratumumab; Cy: Cyclophosphamid; Dex: Dexamethason; V: Bortezomib; Beda: Bendamustin; Mel: Melphalan; Len: Lenalidomid; Pom: Pomalidomid.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 IgM-assoziierte Amyloidose

In seltenen Fällen liegt einer AL-Amyloidose ein niedrig-malignes B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) mit IgM-Paraprotein zugrunde, darunter am häufigsten ein lymphplasmozytisches Lymphom (M. Waldenström). Da die Behandlung sich nach dem B-Zell-Klon richtet, kommen hier gegen das lymphoplasmozytische Lymphom gerichtete Substanzen zum Einsatz. Die meisten Erfahrungen bestehen mit Rituximab und Bendamustin (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Morbus Waldenström](#)) [45, 46]. Alternativ können Bortezomib-haltige Kombinationen wie Bortezomib/Dexamethason/Rituximab (BDR) [47, 49] oder BDR + Cyclophosphamid [50] verwendet werden. Die bis dato überschaubaren Erfahrungen mit Ibrutinib zeigten ein schlechtes Therapieansprechen sowie eine schlechte Verträglichkeit der potenziell kardiotoxischen Substanz bei Patienten mit AL-Amyloidose [51]. Ein deutlich besseres hämatologisches und Organansprechen konnte in einer retrospektiven Analyse durch eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei entsprechend selektionierten Pat. gezeigt werden, so dass die IgM-assoziierte Amyloidose nach Experten-Meinungen als eine der Indikationen für eine Hochdosistherapie diskutiert wird [52].

6.3.2 Herzamyloidose

Eine enge Zusammenarbeit mit einem Kardiologen oder einer Kardiologin ist erforderlich. Grundpfeiler ist die Gabe von Diuretika. Die klassische Herzinsuffizienztherapie ist aufgrund der diastolischen Relaxationsstörung (Hypotonie/Orthostase) meist kontraindiziert [53].

Bei jungen Pat. (< 60 Jahre) mit isoliertem und sehr fortgeschrittenem Herzbefall (NYHA III-IV) kann in Absprache mit einem erfahrenen Zentrum eine hochdringliche Herz-Transplantation erwogen werden, da auch konventionell dosierte Chemotherapien meist nicht durchführbar sind und die Pat. nur eine kurze Lebenserwartung haben. Nach einer Erholungsphase nach der Herz-Transplantation kann bei den meisten dieser Patienten eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation erwogen werden [54]. Alternativ hierzu kommt auch eine Immunchemotherapie infrage, um eine Remission der zugrundeliegenden Erkrankung zu erzielen und hierdurch das transplantierte Organ vor erneuten Amyloidablagerungen zu schützen.

6.3.3 Nierenamyloidose

Bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms und / oder einer Niereninsuffizienz sollte ein Nephrologe oder eine Nephrologin von Anfang an zur Mitbetreuung eingebunden werden [54]. Nicht selten kommt es unter der Chemotherapie oder im Verlauf zur irreversiblen Dialysepflichtigkeit.

Bei Dialyse-Pat., die sich nach Abschluss der Chemotherapie mindestens ein Jahr in kompletter Remission der Gammopathie befinden, kann eine Nierentransplantation erwogen werden [55].

6.3.4 Medikamente zum Abbau von Amyloidablagerungen

6.3.4.1 Monoklonale Antikörper

Zwei Studien mit dem *Anti-LK-Amyloid-Antikörper Birtamimab (NEOD001)*, Phase 2b und Phase III, konnten in der Gesamtpopulation keine Verbesserung der kardialen Funktion gegenüber Placebo zeigen. Aufgrund des Trends zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei Pat. mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz wurde aber eine Folgestudie für diese Subgruppe geplant (siehe

Kapitel 10.). In zwei weiteren laufenden randomisierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wird die Behandlung mit dem *Anti-LK-Amyloid-Antikörper CAEL101*, zusätzlich zur Bortezomib-basierten hämatologischen Therapie verabreicht, bei Patienten mit modifiziertem Mayo Stadium IIIa und IIIb geprüft (siehe Kapitel 10.).

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Bei allen Fällen sind nach Abschluss der Chemotherapie regelmäßige Verlaufskontrollen notwendig.

Hierbei werden nicht nur Laborkontrollen durchgeführt, sondern in Zusammenarbeit mit anderen Fachgebieten (z. B. Kardiologie, Nephrologie, Neurologie) auch die Funktionen der von der Amyloidose betroffenen Organe überwacht.

Die Häufigkeit der Kontrollen hängt von der Remissionsqualität (CR vs. VGPR vs. PR vs. SD) der Schwere der Organ-Funktionsstörungen sowie deren Verbesserung ab.

Bei Pat. mit kompletter und sehr guter partieller Remission sollten im ersten Jahr Labor-Kontrollen alle 3 Monate erfolgen, danach 6-monatig. Bei allen anderen sollten dauerhaft Kontrollen alle 3 bis 4 Monate erfolgen, um einen Organprogress rechtzeitig zu erkennen. Kontrolle der betroffenen Organe sollten alle 6 bis 12 Monate erfolgen.

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [Onkopedia COVID-19-Leitlinie](#). Hinsichtlich der Therapie bzw. der Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen ergeben sich keine Veränderungen durch die SARS-CoV-2-Pandemie.

Tabelle 5: Empfohlene Verlaufskontrollen

Organ	Kontrollmaßnahme
Herz	Echokardiografie / EKG, 24h-EKG jährlich, NT-ProBNP
Niere	24h-Sammelurin auf Protein und Albumin (oder Protein/Kreatinin und Albumin/Kreatinin Ratio aus Spontanurin), Serum-Kreatinin, eGFR
Lunge	CT der Lunge / Lungenfunktion
Leber	Sonografie (Größe), Alk. Phosphatase und γ GT
Magen-Darm	Gewichtserfassung
Nerven (bzgl. Polyneuropathie)	Nervenleitgeschwindigkeit
Autonomes Nervensystem (Neuropathie)	Schellong-Test, Ruhepuls
Blut/ Urin bzgl. Gammopathie	Immunfixation in Serum und Urin, freie Leichtketten im Serum (immer mit gleichem Test messen), Serum-Eiweißelektrophorese

9 Literatur

1. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al.: Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 19:167-170, 2012. [DOI:10.3109/13506129.2012.734345](https://doi.org/10.3109/13506129.2012.734345)
2. Kyle RA, Linos A, Beard CM et al.: Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 79:1817-1822, 1992. [DOI:10.1182/blood.V79.7.1817.1817](https://doi.org/10.1182/blood.V79.7.1817.1817)
3. Kyle RA, Rajkumar SV: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol* 134:573-589, 2006. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06235.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06235.x)

4. Merlini G, Belotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583-596, 2003. DOI:[10.1056/NEJMra023144](https://doi.org/10.1056/NEJMra023144)
5. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA: Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 29:1924-1933, 2011. DOI:[10.1200/JCO.2010.32.2271](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2271)
6. Bochtler T, Hegenbart U, Cremer FW et al.: Evaluation of the cytogenetic aberration pattern in amyloid light chain amyloidosis as compared to monoclonal gammopathy of undetermined significance reveals common pathways of karyotypic instability. *Blood* 111:4700-4705, 2008. DOI:[10.1182/blood-2007-11-122101](https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-122101)
7. Gertz MA: Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis and treatment. *Am J Hematol* 88:416-425, 2013. DOI:[10.1002/ajh.23400](https://doi.org/10.1002/ajh.23400)
8. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al.: Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 346:1786-1791, 2002. DOI:[10.1056/NEJMoa013354](https://doi.org/10.1056/NEJMoa013354)
9. Comenzo RL, Zhou P, Fleisher M et al.: Seeking confidence in the diagnosis of systemic AL(Ig light-chain) amyloidosis: patients can have both monoclonal gammopathies and hereditary amyloid proteins. *Blood* 107:3489-3491, 2006. DOI:[10.1182/blood-2005-10-4148](https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4148)
10. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T et al.: Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood* 119:488-493, 2012. DOI:[10.1182/blood-2011-06-358507](https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-358507)
11. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al.: Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 79:319-328, 2005. DOI:[10.1002/ajh.20381](https://doi.org/10.1002/ajh.20381)
12. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al.: New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes. *J Clin Oncol* 30:4541-4549, 2012. DOI:[10.1200/JCO.2011.37.7614](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614)
13. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ et al.: Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 114:4957-4959, 2009. DOI:[10.1182/blood-2009-07-230722](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-230722)
14. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E et al.: A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 121:3420-3427, 2013. DOI:[10.1182/blood-2012-12-473066](https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-473066)
15. Palladini G, Hegenbart U, Milani P et al.: A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 124:2325-2332, 2014. DOI:[10.1182/blood-2014-04-570010](https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570010)
16. Santhorawala V, Boccadoro M, Gertz M et al.: Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid* 29:1-7, 2022. DOI:[10.1080/13506129.2021.2002841](https://doi.org/10.1080/13506129.2021.2002841)
17. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD et al.: Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid* Jul 15;1-15. DOI:[10.1080/13506129.2022.2093635](https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2093635), Online ahead of print.
18. Hwa YL, Kumar SK, Gertz MA, et al.: Induction therapy pre-autologous stem cell transplantation in immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective evaluation. *Am J Hematol* 91:984-988, 2016. DOI:[10.1002/ajh.24453](https://doi.org/10.1002/ajh.24453)
19. Santhorawala V, Brauneis D, Shelton AC, et al.: Induction therapy with bortezomib followed by bortezomib-high dose melphalan and stem cell transplantation for light chain

- amyloidosis: results of a prospective clinical trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 21:1445-1451, 2015. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.04.001
20. Gupta VK, Brauneis D, Shelton AC, et al.: Induction therapy with bortezomib and dexamethasone and conditioning with high-dose melphalan and bortezomib followed by autologous stem cell transplantation for immunoglobulin light chain amyloidosis long-term follow-up analysis. *Biol Blood Marrow Transpl* 25:e169-e173, 2019. DOI:10.1016/j.bbmt.2019.01.007
 21. Cornell RF, Zhong X, Arce-Lara C, et al.: Bortezomib-based induction for transplant ineligible AL amyloidosis and feasibility of later transplantation. *Bone Marrow Transplant* 50:914-917, 2015. DOI:10.1038/bmt.2015.73
 22. Huang X, Wang Q, Chen W, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med* 12:2, 2014. DOI:10.1186/1741-7015-12-2
 23. Schönland SO, Dreger P, de Witte T, Hegenbart U: Current status of hematopoietic cell transplantation in the treatment of systemic amyloid light-chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant* 47:895-905, 2012. DOI:10.1038/bmt.2011.152
 24. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al.: High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 357:1083-1093, 2007. DOI:10.1056/NEJMoa070484
 25. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC et al.: Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood* 118:4346-4352, 2011. DOI:10.1182/blood-2011-01-330738
 26. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al.: Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 385:46-58, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2028631
 27. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, et al.: Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol* 38:3252-3260, 2020. DOI:10.1200/JCO.20.01285
 28. Palladini G, Paiva B, Wechalekar A, et al.: Minimal residual disease negativity by next-generation flow cytometry is associated with improved organ response in AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2021;11:34, 2021. DOI:10.1038/s41408-021-00428-0
 29. Hwa Y, Warsame R, Gertz M, et al.: Delineation of the timing of second-line therapy post-autologous stem cell transplant in patients with AL amyloidosis. *Blood* 130:1578-1584, 2017. DOI:10.1182/blood-2017-05-783415
 30. Palladini G, Milani P, Foli A, et al.: Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood* 131:525-532, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-04-780544
 31. Palladini G, Merlini G: When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Adv* 2019 22;3:212-215, 2019. DOI:10.1182/bloodadvances.2018021253
 32. Dispenzieri A, Kastiris E, Wechalekar A, et al.: A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia* 36:225-23, 2022. DOI:10.1038/s41375-021-01317-y
 33. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in systemic light-chain amyloidosis: High efficacy, relevant toxicity and main adverse effect of gain 1q21. *Jul. 2022 Am J Hematol* 96:E253-E257, 2021. DOI:10.1002/ajh.26191

34. Kimmich CR, Terzer T, Benner A, et al.: Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic-range albuminuria. *Blood* 135:1517-1530, 2020. DOI:[10.1182/blood.2019003633](https://doi.org/10.1182/blood.2019003633)
35. Dittrich T, Kimmich, C, Müller-Tidow, C, et al.: Elotuzumab in combination with IMiDs for AL amyloidosis patients with relapsed/refractory plasma cell dyscrasia and advanced organ involvement, ISA Abstract, 2022
36. Cohen OC, Sharpley F, Gillmore JD, et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis. *Br J Haematol* 189:643-649, 2020. DOI:[10.1111/bjh.16401](https://doi.org/10.1111/bjh.16401)
37. Reece DE, Hegenbart U, Santhorawala V et al.: Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 118:865-873, 2011. DOI:[10.1182/blood-2011-02-334227](https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-334227)
38. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA et al.: Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 28:1031-1037, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.23.8220](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8220)
39. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M et al.: Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2. *Blood* 109:492-496, 2007. DOI:[10.1182/blood-2006-07-030544](https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-030544)
40. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K et al.: Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 119:5397-404, 2012. DOI:[10.1182/blood-2012-02-413161](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-413161)
41. Lentzsch S, Lagos GG, Comenzo RL, et al.: Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed/Refractory Systemic Light-Chain Amyloidosis: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 38:1455-1462, 2020 DOI:[10.1200/JCO.19.01721](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01721)
42. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA et al.: Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 130:900-902, 2017. DOI:[10.1182/blood-2017-01-763599](https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-763599)
43. Kimmich CR, Terzer T, Benner A et al.: Daratumumab for systemic AL amyloidosis: prognostic factors and adverse outcome with nephrotic range albuminuria. *Blood* 135:1517-1530, 2020. DOI:[10.1182/blood.2019003633](https://doi.org/10.1182/blood.2019003633)
44. Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, et al.: Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 11:10, 2021. DOI:[10.1038/s41408-020-00397-w](https://doi.org/10.1038/s41408-020-00397-w)
45. Milani P, Schönland SO, Merlini G, et al.: Treatment of AL amyloidosis with bendamustine: a study of 122 patients. *Blood* 132:1988-1991, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-04-845396](https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-845396)
46. Manwani R, Sachchithanatham S, Mahmood S, et al.: Treatment of IgM-associated immunoglobulin light-chain amyloidosis with rituximab-bendamustine. *Blood* 132:761-764, 2018. DOI:[10.1182/blood-2018-04-846493](https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-846493)
47. Palladini G, Foli A, Russo P, et al.: Treatment of IgM-associated AL amyloidosis with the combination of rituximab, bortezomib, and dexamethasone. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 11:143-514, 2011. DOI:[10.3816/CLML.2011.n.033](https://doi.org/10.3816/CLML.2011.n.033)
48. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al.: Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 10;28:1422-1428, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.3237](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3237)
49. Gavriatopoulou M, García-Sanz, R, Kastiris E, et al.: BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood* 129:456-459, 2017. DOI:[10.1182/blood-2016-09-742411](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742411)

50. Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberg A, et al.: Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First - Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. *Blood* (2020) 136 (Supplement 1):26, 2020. [DOI:10.1182/blood-2020-140933](https://doi.org/10.1182/blood-2020-140933)
51. Pika T, Hegenbart U, Flodrova P, et al.: First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: few responses, poor tolerability, and short survival. *Blood* 131:368-371, 2018. [DOI:10.1182/blood-2017-09-806463](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806463)
52. Sidiqi MH, Buadi FK, Dispenzieri A, et al.: Autologous Stem Cell Transplant for IgM-Associated Amyloid Light-Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 25:e108-e111, 2019. [DOI:10.1016/j.bbmt.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.003)
53. Falk RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 112:2047-2060, 2005. [DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187)
54. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH et al.: Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant* 10:2124-2131, 2010. [DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03227.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03227.x)
55. Dember LM: Modern treatment of amyloidosis: unresolved questions. *J Am Soc Nephrol* 20:469-472, 2009. [DOI:10.1681/ASN.2008070793](https://doi.org/10.1681/ASN.2008070793)

10 Aktive Studien

- Klinische Studien Caelum CARES (CAEL101-301 und CAEL101-302); Anti-Amyloid-Antikörper für Patienten mit kardialer AL Amyloidose im Stadium IIIa und IIIb (Sponsor: Caelum/Alexion; teilnehmende Zentren in Deutschland: Berlin, Düsseldorf, Essen, Hamburg, Mainz, Münster, Würzburg)
- A phase 2 study of Belantamab Mafodotin in patients with relapsed or refractory AL amyloidosis (Sponsor: EMN; teilnehmende Zentren in Deutschland: Heidelberg)
- A Phase 3, Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Birtamimab Plus Standard of Care vs. Placebo Plus Standard of Care in Mayo Stage IV Subjects with Light Chain (AL) Amyloidosis Anti-Amyloid-Antikörper für Patienten mit kardialer AL Amyloidose im Stadium IIIA und IIIB (Sponsor: Prothena; teilnehmende Zentren in Deutschland: Heidelberg)

11 Therapie - Protokolle

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

13 Zulassungsstatus

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

14 Links

- International Society of Amyloidosis

<http://www.isamyloidosis.org/>

- Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten (DGAK)

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

15 Anschriften der Experten

PD Dr. Hermine Agis

Medizinische Universität Wien
Klinik f. Innere Medizin I
Abteilung Onkologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
hermine.agis@meduniwien.ac.at

Dr. med. Timon Hansen

Onkologikum Hämatologisch-Onkologische Praxis
Altona (HOPA) MVZ GmbH
Mörkenstr. 47
22767 Hamburg
timon.hansen@hopa.de

Prof. Dr. med. Ute Hegenbart

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Abt. Hämatologie/Onkologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
ute.hegenbart@med.uni-heidelberg.de

Dr. Axel Nogai

Onkologische Schwerpunktpraxis Tiergarten
Rathenower Str. 5
10559 Berlin
Nogai@onkologie-tiergarten.de

Prof. Dr. med. Stefan Schönland

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Abt. Hämatologie/Onkologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
stefan.schoenland@med.uni-heidelberg.de

Dr. med. Rahel Schwotzer

Universitätsspital Zürich
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
rahel.schwotzer@usz.ch

16 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsbechtigten⁸
Agis, Hermine	Medizinische Universität Wien	Nein	Nein	Nein	Ja Amgen, BMS/Celgene, GSK, Janssen, Sanofi, Takeda	Ja Janssen	Nein	Nein
Hansen, Timon	Hämatologisch-Onkologische Praxis Altona (HOPA) MVZ GmbH	Ja Advisory Boards: Amgen, BMS/Celgene, GSK, Janssen, Karyopharm, Oncopeptides, Sanofi, Sobi, Takeda	Nein	Nein	Ja Honorare für Vortragstätigkeiten: Anylam, Amgen, BMS/Celgene, GSK, Janssen, Karyopharm, Oncopeptides, Pfizer, Sanofi, Takeda	Nein	Nein	Nein
Hegenbart, Ute	Universitätsklinikum Heidelberg	Ja Pfizer Prothensa Janssen	Nein	Nein	Ja Janssen Pfizer Akcea Anylam	Ja Janssen (Amyloidose-Register)	Nein	Nein
Nogai, Axel	Charité Berlin	Ja BMS / Celgene, Roche, Takeda, Alexion, Janssen, Sanofi, Amgen	Nein	Nein	Ja BMS / Celgene, Roche, Takeda, Alexion, Janssen, Sanofi, Amgen	Nein	Ja Takeda, Janssen, Amgen	Nein
Schwotzer, Rahel	Universitätsspital Zürich	Ja Pharmaindustrie: Anylam, SOBI, Pfizer, Janssen	Nein	Nein	Ja Pharmaindustrie: Anylam, Pfizer, Janssen, Takeda, Amgen, SOBI, BMS	Ja Pharmaindustrie: Anylam, SOBI, Pfizer	Nein	Nein
Schönland, Stefan	Universitätsklinikum Heidelberg	Ja Janssen, Telix, Sobi, Prothensa	Nein	Nein	Ja Janssen, Takeda, Pfizer, Prothensa	Ja Janssen, Prothensa	Ja Janssen	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der

Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft