

AMYLOIDOSE-BEWUSSTSEIN

FÜR PATIENTEN UND DEREN BETREUER, EINSCHLISSLICH ÄRZTE, KRANKENSCHWESTERN UND MEDIZINSTUDENTEN



Veröffentlicht im März 2022.

Diese Broschüre wurde unter Anleitung von Amyloidose-Selbsthilfegruppen erstellt. Besonderer Dank an Dr. Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Morie Gertz, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Mathew Maurer, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder und Paula Schmitt.

Obwohl die hierin enthaltenen Informationen korrekt sein sollen, machen die medizinischen Wissenschaften ständig Fortschritte. Daher wird der Inhalt dieser Veröffentlichung nur zu Bildungszwecken präsentiert. Es ist nicht als medizinische Beratung gedacht. Alle Entscheidungen bezüglich der medizinischen Versorgung sollten mit einem qualifizierten, praktizierenden Arzt besprochen werden.

Illustrationsgrafik © 2013-2021, Fairman Studios, LLC.

Titelbild: Amyloidose tritt häufig bei Personen mittleren und höheren Alters auf, aber auch bei Patienten in den 30er oder 40er Jahren und gelegentlich sogar jünger.

INHALTSVERZEICHNIS

1	Kurzer Überblick	1
2	Was ist Amyloidose?	2
3	Arten der Amyloidose	7
4	Diagnose	17
5	Behandlungen	27
6	Wichtige Amyloidose-Zentren	37
7	Online-Ressourcen	39

1. KURZER ÜBERBLICK

Alle normalen Proteine in unserem Körper sind biologisch abbaubar und recycelbar. Amyloidose ist eine Krankheit, bei der abnormale Proteine sich falsch falten und Fibrillen bilden, die gegen den Abbau resistent sind. Die Amyloid-Proteinfibrillen lagern sich ab und sammeln sich im Körpergewebe an. Wenn sich Amyloid in Niere, Herz, Leber, Magen-Darm-Trakt oder Nerven ansammelt, führt dies dazu, dass diese Organe schlecht funktionieren. Die Symptome der Amyloidose sind das Ergebnis einer Funktionsstörung der beteiligten Organe. Typischerweise haben die Patienten einige der folgenden Symptome: unerklärlicher Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, schaumiger Urin, Herzklopfen, Schwellungen (im Bauch, an den Knöcheln und Beinen), leichte Blutergüsse, Karpaltunnelsyndrom, Lendenwirbelsäulenstenose oder Taubheit und Kribbeln in Händen und Füßen. Dies sind Manifestationen einer Schädigung oder Funktionsstörung der zugrunde liegenden Organe durch das Amyloidprotein. Die Behandlungen sollen entweder die Produktion der Amyloidproteine stoppen oder sie stabilisieren, um eine Fehlfaltung und Fibrillenbildung zu verhindern. Es gibt auch laufende Forschung zur Entwicklung von Therapien mit dem Potenzial, vorhandene Amyloid-Ablagerungen aufzulösen. Unbehandelt kann die systemische Erkrankung lebensbedrohlich sein. Daher ist eine frühzeitige und genaue Diagnose der Schlüssel zur Förderung guter Ergebnisse.

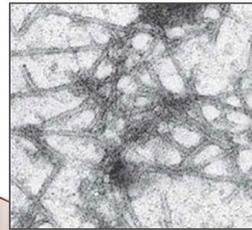
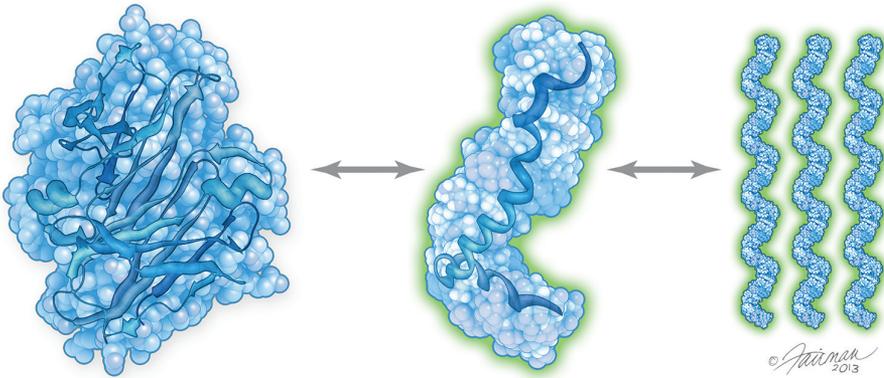
2. WAS IST AMYLOIDOSE?

Unser ganzes Leben lang kodiert unsere DNA für die Produktion kleiner Moleküle, die Proteine genannt werden. Diese Proteine liefern die Struktur und Funktion für fast alle biologischen Prozesse des Lebens. Enzyme, die das Funktionieren unserer Zellen ermöglichen, Hormone, die das Wachstum und den Stoffwechsel unseres Körpers beeinflussen, und Antikörper, die unsere Immunantwort bilden, sind alles Beispiele für Proteine in Aktion. Fast alles in unserem Körper – von der Farbe unserer Augen über den Transport von Sauerstoff in unserem Blut bis hin zur Verdauung bestimmter Nahrungsmittel – wird von den Proteinen bestimmt, die wir herstellen.

Einmal im Körper produziert, falten sich Proteine auf natürliche Weise in eine bestimmte Form. Diese natürliche Faltung eines Proteins ermöglicht es ihm, normal zu funktionieren. Einfach gesagt, wenn Proteine richtig gefaltet sind, funktionieren sie wie beabsichtigt, und wir erfreuen uns einer relativ guten Gesundheit. Wenn Proteine falsch gefaltet sind, beeinträchtigt dies die Funktionsfähigkeit unseres Körpers, und mit der Zeit können Probleme auftreten.

Fehlgefaltete Proteine können aufgrund von Veränderungen in unserem genetischen Code (Mutationen), Faktoren im Zusammenhang mit chronischen Entzündungen oder einfach als Folge des Alterns produziert werden. Unabhängig davon ist unser Körper normalerweise in der Lage, diese abnormalen Proteine zu identifizieren und zu entfernen. In einigen Fällen produzieren wir jedoch entweder mehr von den abnormalen Proteinen, als unser Körper verarbeiten kann, oder wir sind

Gefaltetes Protein Falsch gefaltetes Protein (Amyloid) Amyloidfibrillen



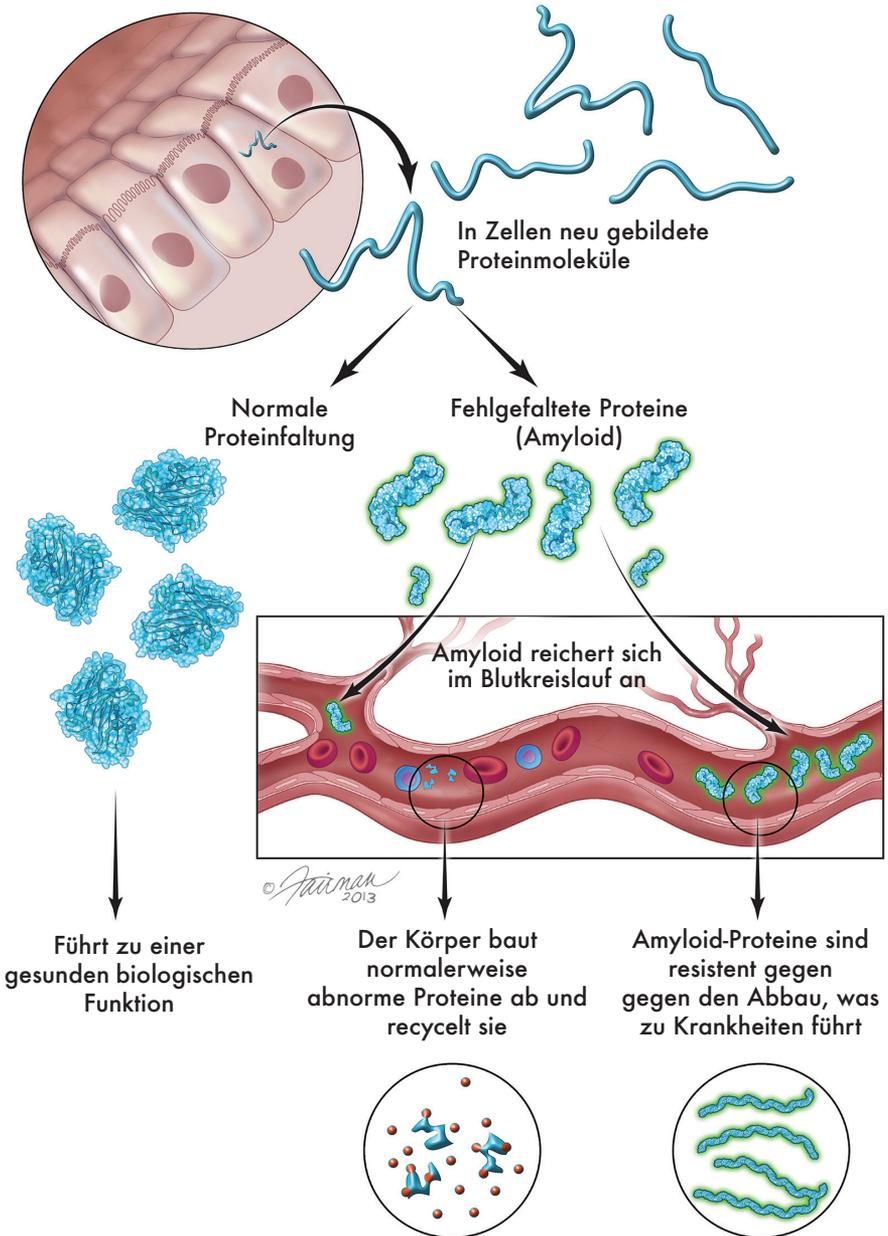
Rasterelektronen
mikroskopische Ansicht
von Amyloidfibrillen

Amyloid ist eine Substanz, die durch die Fehlfaltung von Proteinen entsteht. Amyloid verbindet sich zu starren, linearen Fasern (Fibrillen), die sich in den Geweben und Organen ablagern.

überhaupt nicht in der Lage, die Proteine abzubauen und zu entsorgen. Fehler bei der Proteinproduktion und -verarbeitung (Proteostase genannt) sind mit vielen Krankheiten verbunden. Im Großen und Ganzen ist die Amyloidose eine Klasse in einer wachsenden Liste von Protein-Fehlfaltungsstörungen. Während es viele verschiedene Arten von Amyloidose gibt, nehmen die fehlgefalteten Proteine, Amyloid genannt, in allen Fällen eine bestimmte Form an, die es dem Körper erschwert, abgebaut zu werden. Der Name „Amyloid“ leitet sich vom lateinischen „stärkeartig“ ab, weil man früher dachte, es bestehe aus komplexen Zuckermolekülen. Später wurde gezeigt, dass es aus fehlgefalteten Proteinen besteht. Die Fehlfaltung ermöglicht es den Amyloidproteinen, sich zu starren, linearen Fasern (oder Fibrillen) zu verbinden, die sich in den Organen und Geweben unseres Körpers ansammeln. Je nachdem, wo sich das Amyloid ansammelt, etwa in Niere, Herz und Nerven, treten unterschiedliche Symptome und möglicherweise lebensbedrohliche Zustände auf.

Obwohl Amyloidose seit dem 19. Jahrhundert bekannt ist, ist unser Verständnis davon erst in den letzten Jahrzehnten gereift. Derzeit wurden mehr als 35 verschiedene Proteine, wenn sie fehlgefaltet sind, als mit Amyloidose assoziiert identifiziert. Die wichtigsten Formulare werden im nächsten Abschnitt beschrieben. Weitere Arten von Vorläuferproteinen, die zur Bildung von Amyloid führen können, werden weiterhin durch laufende Forschung entdeckt.

Obwohl historisch angenommen, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, deuten neuere Forschungen darauf hin, dass bestimmte Arten häufiger sind als bisher angenommen. Beispielsweise liegt die Inzidenz von AL-Amyloidose weltweit bei etwa 50.000 pro Jahr, wobei 3.000 Personen



Fehlgefaltete Proteine können aufgrund genetischer Ursachen oder aufgrund anderer Faktoren im Zusammenhang mit chronischer Entzündung oder zunehmendem Alter produziert werden.

allein in Nordamerika diagnostiziert werden. Dies entspricht etwa 1/5 der Inzidenz des multiplen Myeloms und einer ähnlichen Inzidenz wie bei Morbus Hodgkin oder chronischer myeloischer Leukämie. ATTR-Amyloidose, die erbliche und altersbedingte Formen hat, ist häufiger als AL und macht bis zu 10-15 % der Fälle von dekompensierter Herzinsuffizienz bei älteren Menschen aus. Dennoch wird die Diagnose oft übersehen. Da es sich um eine sehr seltene Krankheit handelt, erwarten Medizinstudenten und Ärzte möglicherweise nicht, Amyloidose in ihrer Praxis zu sehen. Da die unspezifischen Symptome (z. B. Müdigkeit oder Atemlosigkeit) fälschlicherweise häufigeren Ursachen von Lungen- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugeschrieben werden können, ist es außerdem sehr wahrscheinlich, dass die tatsächliche Prävalenz von Amyloidose größer ist als derzeit angenommen. Ärzte und Pathologen müssen unbedingt eine Amyloidose bei Patienten mit suggestiven Symptomen in Betracht ziehen (siehe Abschnitt 4). Angesichts der einzigartigen Färbung und chemischen Eigenschaften von Amyloidproteinen ist es einfach, auf die Krankheit zu testen. Eine frühzeitige, genaue Diagnose ist für Patienten unerlässlich, um von den verfügbaren Behandlungen zu profitieren (siehe Abschnitt 5).

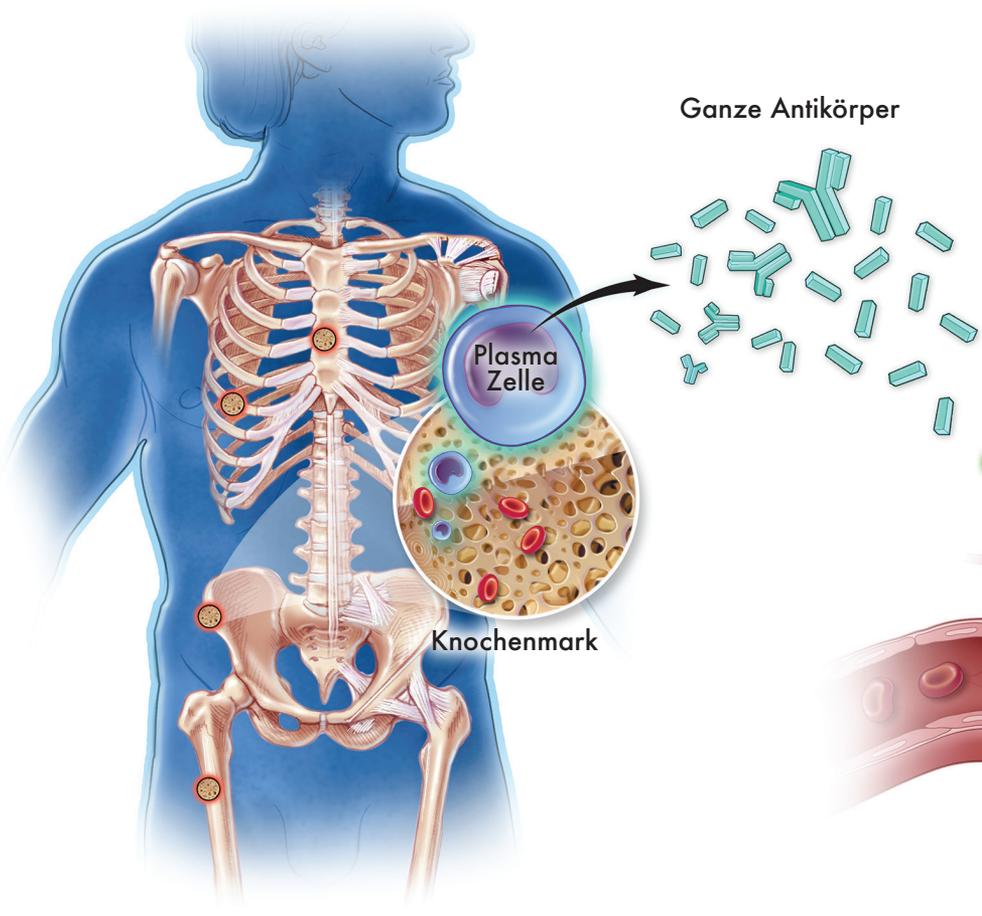
3. TYPEN DER AMYLOIDOSE

Es gibt viele verschiedene Proteine in unserem Körper, die fehlgefaltet werden können, um Amyloidose zu produzieren. Die Neigung, abnorme Proteine zu bilden, kann von unseren Eltern geerbt werden oder sogar durch spontane DNA-Mutationen entstehen. In einigen Fällen resultiert Amyloidose aus chronisch entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen oder (selten) aus einer langfristigen Nierendialyse. Ein erheblicher Teil der Fälle wird durch eine Knochenmarkerkrankung verursacht, die Ähnlichkeiten mit einer Art von Blutkrebs hat, der als multiples Myelom bezeichnet wird.

Wenn sich die Amyloidproteine in unserem Blutstrom anreichern, lagern sie sich schließlich in Organen und Geweben als Amyloidfibrillen ab. Diese Ablagerungen können mehrere Organsysteme beeinträchtigen oder auf einen Körperbereich begrenzt (lokalisiert) sein. Amyloid lagert sich häufig in der Niere, im Herzen und in den Nerven ab. Leber, Milz, Magen-Darm-Trakt, Haut und Atemwege können ebenfalls betroffen sein. Obwohl die Vorläuferproteine, die zu Amyloidose führen, in verschiedenen Formen und Größen vorliegen, haben sie alle eine ähnliche fehlgefaltete Struktur, wenn sie Amyloidablagerungen bilden. Die verschiedenen Arten der Amyloidose können nach dem beteiligten Vorläuferprotein klassifiziert werden. Wie in Tabelle 1 (gegenüberliegende Seite) zu sehen ist, wird ein bequemes Benennungssystem verwendet, so dass sich das Präfix „A“ auf Amyloid bezieht, gefolgt von einer Abkürzung für das verursachende Protein. Zum Beispiel bezeichnet AL Amyloid, das von Leichtketten-Antikörpern stammt; AA bezeichnet Serum-Amyloid-A-Protein; und ATTR bezeichnet Amyloid von Transthyretin.

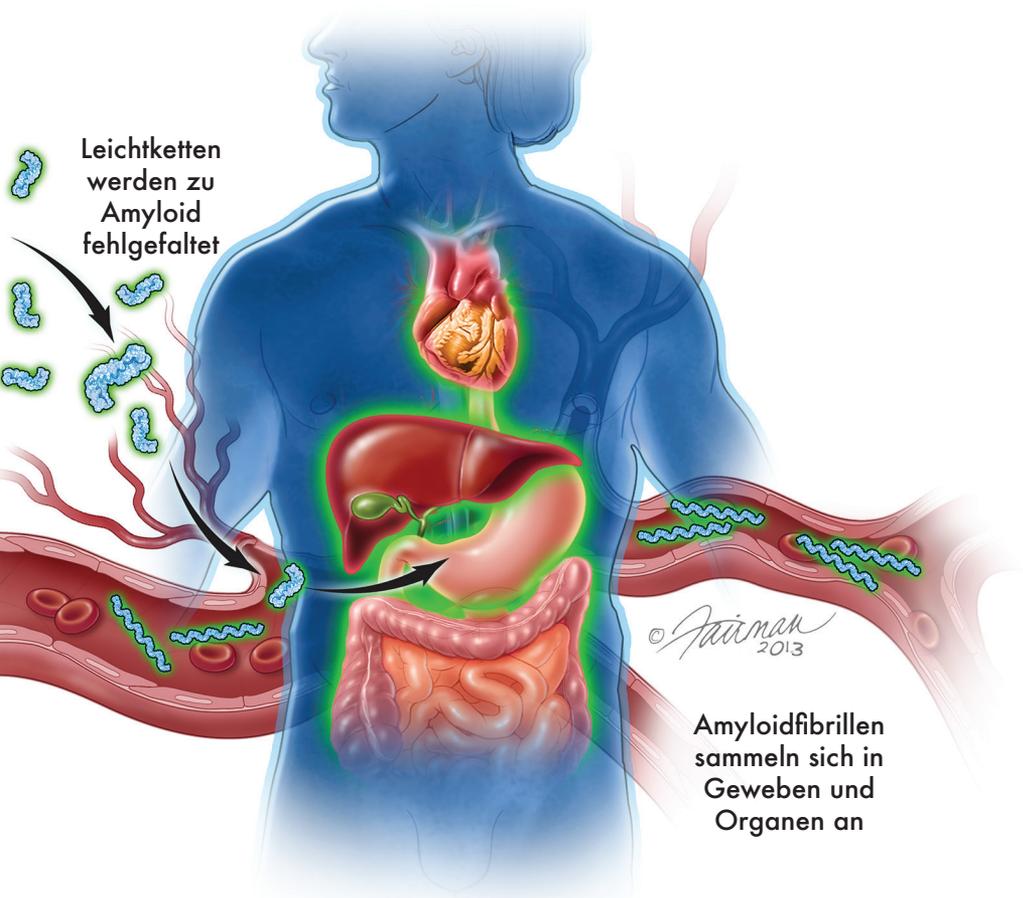
TYP	QUELLE VON AMYLOID (Vorläuferprotein)	SYNDROM
AL, AH, ALH	Plasmazellen im Knochenmark (Leicht- oder Schwereketten von Immunglobulin oder beides)	Die primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie das multiple Myelom, betrifft die Nieren, das Herz, die Leber, den Gastrointestinaltrakt und die Nerven.
AA	Zirkulierendes Entzündungsprotein (Serum-Amyloid A)	Sekundär zu chronischen Entzündungs- und Infektionskrankheiten, die die Nieren und die Leber betreffen.
ALECT2	Weißer Blutkörperchen (Leukozyten-chemotaktischer Faktor 2)	Besonders häufig in einigen ethnischen Gruppen, die Nieren und Leber betreffen.
Aβ2M	Zirkulierendes Serumprotein (β2-Mikroglobulin)	Dialysebedingt, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	Mutiertes und Wildtyp-Protein, das in der Leber produziert wird (Transthyretin)	Erblich mit über 130 Mutationen, die das Nervensystem, das Herz und die Nieren betreffen. Die Val122Ile-Mutation ist bei Amerikanern mit afrikanischer Herkunft weit verbreitet und verursacht Herzerkrankungen. Eine nicht erbliche Form (als Wildtyp bezeichnet) verursacht bei älteren Menschen Herzerkrankungen.
AFib	Mutiertes Protein, das in der Leber produziert wird (Fibrinogen A α-Kette)	Erblich, betrifft die Nieren.
AApoAI	Zirkulierendes Serumprotein (Apolipoprotein AI)	Erblich, betrifft Leber, Herz, Nieren und Nerven.
ALys	Zirkulierendes Serumprotein (Lysozym)	Erblich, betrifft den Magen-Darm-Trakt und die Nieren.
AGel	Zirkulierendes Serumprotein (Gelsolin)	Erblich, betrifft Augen, Haut, Nerven und Nieren.
Lokalisiert	Plasmazellen in lokalen Geweben (Immunglobulin-Leichtketten)	Tritt hauptsächlich in der Blase, der Haut und den Atemwegen auf.

Tabelle 1: Beispiele für Amyloidose. Das Namensgebungssystem kombiniert ein „A“ für Amyloid mit einer Abkürzung für das Protein, das dem Leiden zugrunde liegt.



Bei der AL-Amyloidose produzieren Plasmazellen im Knochenmark zu viele „freie Leichtketten“-Antikörper. Diese Proteine falten fehl zu Amyloid, reichern sich im Blut an und lagern sich in vielen Organsystemen ab.

Unten ist eine kurze Beschreibung von AL-Amyloidose, AA-Amyloidose, verschiedenen Formen von hereditärer Amyloidose, Wildtyp-ATTR-Amyloidose; sowie ALECT2, dialysebedingte und lokalisierte Amyloidose.



AL-Amyloidose

Eine AL-Amyloidose (oder primäre Amyloidose) wurde in der Vergangenheit als die häufigste Form der Erkrankung angesehen; der ATTR-Wildtyp ist jedoch vor kurzem der am

häufigsten diagnostizierte Typ geworden, insbesondere bei älteren erwachsenen Patienten. AL beginnt im Knochenmark, dem Weichgewebe, das die Hohlräume unserer Knochen füllt, in denen rote und weiße Blutkörperchen gebildet werden. Eine Art weißer Blutkörperchen, Plasmazellen genannt, produziert Antikörper, die uns vor Infektionen schützen. Diese Antikörperproteine (Immunglobuline) bestehen aus leichten und schweren Kettenmolekülen. Normalerweise produzieren unsere Plasmazellen ganze Antikörper, und unser Körper baut diese Proteine ab und recycelt sie nach kurzer Zeit. Bei AL werden jedoch zu viele nicht zusammengebaute, fehlgefaltete Leichtketten hergestellt. Diese „freien leichten Ketten“ (und in seltenen Fällen fehlgefaltete schwere Ketten) können nicht effizient abgebaut werden. Sie verbinden sich zu amyloiden Fibrillen, die sich im extrazellulären Raum von Organen und Geweben ansammeln. Auf diese Weise wird die normale Funktion des Körpers beeinträchtigt. Probleme treten typischerweise in einem oder mehreren Organen auf: Niere, Herz, Leber, Milz, Nerven, Darm, Haut, Zunge, Weichteile oder Blutgefäße.

AA-Amyloidose

AA (oder sekundäre) Amyloidose resultiert aus erhöhten Spiegeln des zirkulierenden Serum-Amyloid-A-Proteins. Serum-Amyloid A steigt in unserem Blut als natürliche Reaktion auf Infektionen und Entzündungen an. Wenn ein Patient sechs Monate oder länger an einer Infektion oder einem entzündlichen Zustand leidet, besteht im Allgemeinen das Risiko, dass er oder sie AA entwickelt. Beispiele für chronisch entzündliche Erkrankungen, die eine AA-Amyloidose verursachen können, sind rheumatische Erkrankungen (wie juvenile und adulte rheumatoide Arthritis), entzündliche Darmerkrankungen, Tuberkulose, chronische Osteomyelitis, Lupus und erbliche Fiebersyndrome wie familiäres Mittelmeerfieber (FMF). Mit der Behandlung der zugrunde

liegenden entzündlichen Erkrankung wird diese Form der Amyloidose seltener angetroffen. Die Amyloidablagerung beginnt normalerweise in den Nieren, aber auch Leber, Milz, Lymphknoten, Herz und Darm können betroffen sein.

Hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv oder hATTR)

Die hereditäre Amyloidose, wie der Name impliziert, resultiert aus einer Veränderung (Mutation oder Variante) des Gens, das für das betroffene Protein kodiert. Mutationen werden in der Regel von den Eltern vererbt. Selten tritt eine brandneue Mutation, die nicht von einem Elternteil vererbt wurde, in der DNA einer Person auf, die dann an zukünftige Generationen weitergegeben werden kann. Die häufigste Form der hereditären Amyloidose ist die Folge von Mutationen im Gen, das für das hauptsächlich in der Leber produzierte Transthyretin(TTR)-Protein kodiert. Dieser Typ wird oft als ATTRv oder „erbliches ATTR“ bezeichnet, wurde aber auch als hATTR oder ATTRm geschrieben. TTR ist ein Protein, das hilft, Thyroxin (ein Schilddrüsenhormon) und Retinol (Vitamin A) durch den Körper zu transportieren. Es gibt mehr als 130 bekannte Mutationen von TTR, die dazu führen, dass das Protein instabil wird und sich zu Amyloid fehlfaltet. Verschiedene Organe sind betroffen, insbesondere das Nervensystem und das Herz, wobei die Symptome am häufigsten im mittleren bis späten Lebensalter auftreten. Wenn die Nerven primär betroffen sind, wird die Erkrankung als hereditäres oder variantes Amyloid mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) bezeichnet; wenn das Herz primär betroffen ist, wird es als hereditäres oder variantes Amyloid mit Kardiomyopathie (ATTRv-CM) bezeichnet.

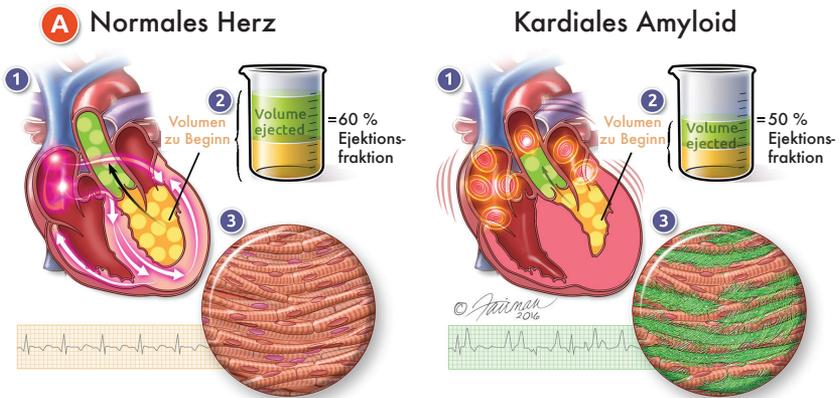
Die am häufigsten untersuchte Mutation von TTR weltweit heißt

Val30Met, das die Nerven schädigt und manchmal Herzprobleme verursacht. Eine weitere häufige Mutation in den Vereinigten Staaten ist Thr60Ala, die eine Verdickung des Herzmuskels und Nervenverletzungen verursacht und häufig bei Personen irischer Abstammung auftritt. Während die Transthyretin-vermittelte Amyloidose (ATTRv) in Familien fast aller ethnischen Zugehörigkeiten auftritt, gibt es eine TTR-Variante, Val122Ile, die besonders häufig bei Menschen afroamerikanischer und afrokaribischer Bevölkerungsgruppen vorkommt. Es wird geschätzt, dass 3-4 % der Afroamerikaner diese Variante des TTR-Gens tragen, was mehr als 1,35 Millionen Personen entspricht, die die Variante allein in den USA tragen. Aus diesem Grund macht ATTRv einen Großteil der gesamten Fälle von Amyloidose aus, die bei Afroamerikanern auftraten (25 % aller Fälle von Amyloidose in dieser Population). Es ist wichtig, dass Ärzte dies als mögliche Ursache für kongestive Herzinsuffizienz bei Afroamerikanern betrachten.

Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt)

Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt – früher als senile systemische oder altersbedingte Erkrankung bezeichnet) ist meist eine spät einsetzende Krankheit, die erworben und nicht vererbt wird. Mit anderen Worten, es gibt keine Mutation im TTR-Gen in dieser Form von ATTR. Amyloidablagerungen sammeln sich im Körper von normalen (Wildtyp-) Transthyretinproteinen an. ATTRwt-Amyloidablagerungen sammeln sich hauptsächlich im Herzen älterer Erwachsener an. Betroffene Patienten haben in der Regel langsam fortschreitende kardiale Symptome. Ob erblich oder Wildtyp, TTR-vermittelte Amyloidose gilt als häufiger als AL-Amyloidose, obwohl sie oft nicht diagnostiziert wird. Zum Beispiel finden sich bei bis zu 20–25 % aller Menschen über 75 Jahren Ablagerungen von kardialem ATTR. Die Ansammlung ist in einigen Fällen so signifikant, dass sie eine

kongestive Herzinsuffizienz verursacht, obwohl die Pumpfunktion des Herzens in diagnostischen Untersuchungen wie einem Echokardiogramm (einer Ultraschalluntersuchung des Herzens) erhalten bleibt. Trotz der früheren Verwendung des Wortes „senil“ zur Beschreibung dieser Gruppe von Amyloidose-Subtypen hat dieser Zustand keine Beziehung zu Senilität oder Demenz.



ATTR verursacht oft Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF).

ALECT2-Amyloidose

Einer der jüngsten Zugänge zur Liste der Amyloidproteine ist ALECT2, das von einem Protein abgeleitet ist, das von weißen Blutkörperchen (Leukozyten) hergestellt wird. Diese Krankheit tritt am häufigsten bei indigenen Menschen in den USA, Mexiko und Ureinwohnern auf. Es wurde auch in Indien und im Nahen Osten beobachtet. Obwohl es laufende Forschung darüber gibt, warum LECT2 bei den betroffenen Personen Amyloidablagerungen fehlfaltet und bildet, gibt es keinen eindeutigen Nachweis dafür, dass ALECT2 das Ergebnis genetischer Mutationen ist. Wie bei den altersassoziierten Arten der systemischen Amyloidose werden

ATTRwt und die im nachfolgenden Abschnitt aufgeführten ("Other Types of Amyloidosis") Amyloidablagerungen aus nicht mutierten (Wildtyp) Proteinen gebildet. Diese Form der Erkrankung kann falsch oder unterdiagnostiziert sein. Eine Studie deutete tatsächlich darauf hin, dass ALECT2 eine ziemlich häufige Art von Nieren-Amyloid ist, insbesondere bei Patienten mexikanischer Abstammung. In einer Analyse von amyloidhaltigen Nierenproben der letzten 8 Jahre war ALECT2 der dritthäufigste gefundene Typ (2,5 %), verglichen mit AL (86 %), AA (7 %) und ATTR (1,4 %).

A β ₂-M-Amyloidose

A β ₂-M-Amyloidose (oder dialysebedingte Amyloidose) kann bei Patienten auftreten, die an Niereninsuffizienz leiden und seit vielen Jahren dialysepflichtig sind. Ein zirkulierendes Serumprotein, Beta-2-Mikroglobulin (β ₂M), sammelt sich im Blut an, weil es den Dialysefilter nicht passieren kann. Bei modernen Dialysefiltern mag dies weniger ein Problem sein, und die Inzidenz dieser Form der Amyloidose scheint infolgedessen zurückzugehen. Bei dieser Form der Amyloidose bilden sich Fibrillen aus β ₂M im Gewebe, insbesondere in den Gelenken und Sehnen. Dies verursacht Schmerzen, Steifheit und Flüssigkeit in den Gelenken sowie das Karpaltunnelsyndrom.

Andere Arten von Amyloidose

Zusätzlich zu den vielen verschiedenen erblichen TTR-Mutationen, die bei ATTRv beobachtet werden, gibt es andere Genmutationen für verschiedene Proteine, die zu Amyloidose führen. Obwohl sehr selten, umfassen einige davon: AFib (von Fibrinogen A-a-Kette; nicht zu verwechseln mit dem häufigen Herzproblem Vorhofflimmern, das auch häufig auf ein "A-Fib" verwiesen wird); AApoAI (von Apolipoprotein AI); ALys (von Lysozym) und AGel (von Gelsolin). Auch wenn die wtATTR die

häufigste altersbedingte Form der Amyloidose ist, sind andere Beispiele für altersbedingte Amyloidose: APro (aus Prolaktin); ACal (aus Calcitonin); AIAPP (aus Amylin); und AANF (vom atrialen natriuretischen Faktor). Bei jedem dieser Fälle wird die Amyloidose durch die Fehlfaltung von nicht mutierten Wildtyp-Proteinen verursacht (wie bei der ATTRwt).

Lokalisierte Amyloidose

Obwohl die Hauptformen der systemischen Amyloidose oben beschrieben sind, ist es wichtig zu erkennen, dass Amyloidablagerungen gelegentlich in isolierten Bereichen des Körpers ohne Anzeichen einer systemischen Erkrankung auftreten können. Diese lokalisierten, tumorähnlichen Ablagerungen treten am häufigsten in der Blase und den Atemwegen (z. B. Luftröhre oder Lunge) auf. Es wurden auch Ablagerungen in und um das Auge, den Magen-Darm-Trakt, die Haut und die Brust diagnostiziert. Am häufigsten bestehen die lokalisierten Amyloid-Ablagerungen aus Immunglobulin-Leichtkettenproteinen (wie bei AL-Amyloidose). Bei lokalisierter Amyloidose befinden sich die abnormalen Plasmazellen, die die Amyloid-Leichtketten produzieren, jedoch in den betroffenen Geweben, nicht im Knochenmark.

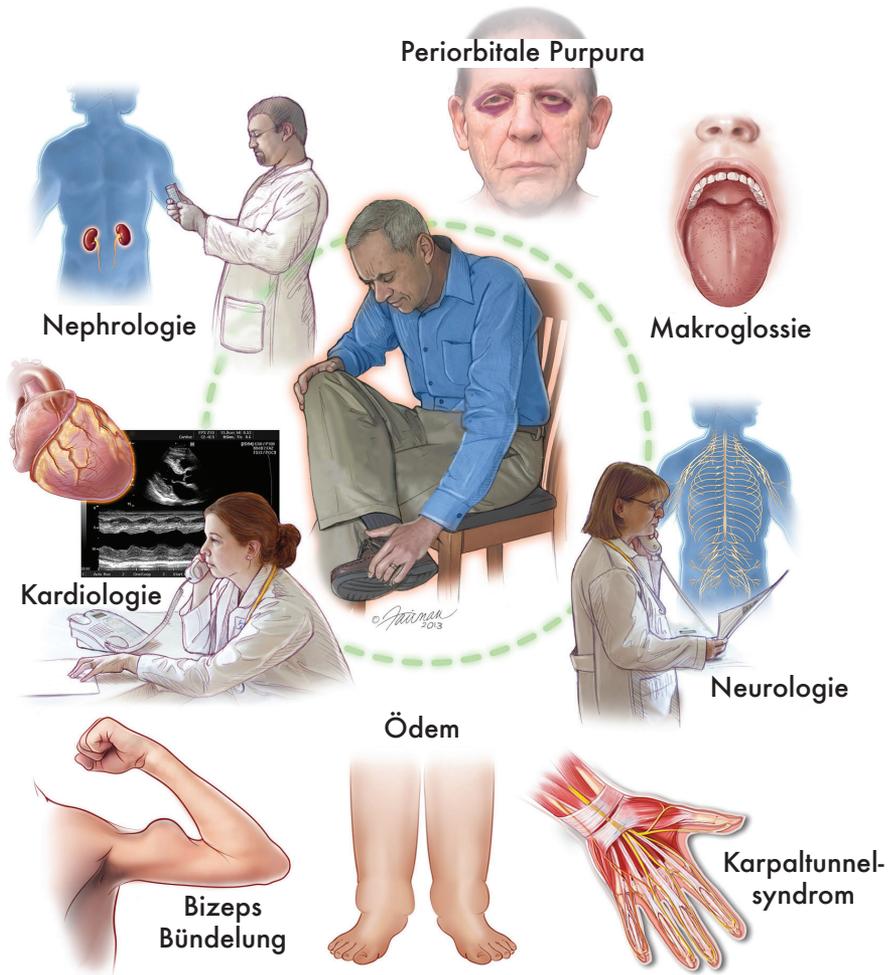
Andere nicht-systemische Arten von Amyloidose sind mit Hormonproteinen, Alterung oder bestimmten Bereichen des Körpers verbunden. Ein besonderer Fall der lokalisierten Amyloidose ist die zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA). Obwohl ihre Ursache noch unbekannt ist, kann CAA bei einigen Personen erblich sein. Amyloid-Protein lagert sich in den Wänden der Gehirnarterien ab und erhöht das Risiko für Schlaganfall, Demenz und Blutungen. Obwohl diese neurologische Erkrankung hauptsächlich bei älteren Patienten auftritt, steht sie in keinem Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit.

4. DIAGNOSE

In einigen Aspekten ist die Amyloidose oft schwer zu erkennen. Seine Symptome sind vage und unspezifisch und ahmen oft die von häufigeren Erkrankungen nach. Kurzatmigkeit kann beispielsweise ein Indikator für eine Herzerkrankung sein, die mit viel häufigeren medizinischen Problemen wie Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder Lungenerkrankungen einhergeht. Ein weiteres Beispiel ist Protein im Urin ("Proteinurie"), das bei Amyloid-bedingter Nierenschädigung auftreten kann. Da viel häufigere Krankheiten wie Diabetes auch Eiweiß im Urin verursachen können, denken Ärzte normalerweise nicht zuerst an Amyloidose.

Amyloidose tritt typischerweise bei Personen mittleren und höheren Alters auf, kann aber auch in den 30er oder 40er Jahren und gelegentlich sogar in jüngeren Jahren auftreten. Je nachdem, wo im Körper sie auftreten, können Amyloidablagerungen Gewichtsverlust, Müdigkeit, Atemnot, Schwindel beim Aufstehen, Schwellungen in den Knöcheln und Beinen, Taubheit und Kribbeln in Händen und Füßen, schäumenden Urin, abwechselnde Verstopfung und Durchfall und schnelles Völlegefühl nach dem Essen. Das Karpaltunnelsyndrom kann häufig bei AL- und ATTR-Amyloidose-Patienten beobachtet werden, und eine lumbale Spinalkanalstenose kann auch bei ATTR-Patienten häufig auftreten. Auch wenn ein Patient leicht blaue Flecken bekommt, insbesondere um die Augen (periorbitale Purpura), oder eine vergrößerte Zunge (Makroglossie) hat, ist AL-Amyloidose sehr wahrscheinlich die zugrunde liegende Ursache.

Selbst wenn eine verräterische Gruppe von Symptomen fortbesteht und sich verschlimmert, ziehen viele Ärzte eine



Symptome sind häufig vage und ähneln den Symptomen anderer verbreiteter Erkrankungen. Aus diesem Grund ist ein multidisziplinärer Ansatz unter Fachärzten für die Diagnose unerlässlich. In einigen Fällen sind eine vergrößerte Zunge (Makroglossie) oder Blutergüsse um die Augen (periorbitale Purpura) eindeutige Anzeichen für eine Amyloidose.

ungewöhnliche, heimtückische Krankheit wie Amyloidose nicht in Betracht (oder erinnern sich nicht). Es ist nicht ungewöhnlich, dass eine betroffene Person über einen Zeitraum von mehreren Monaten oder sogar Jahren mehrere Ärzte aufsucht, bevor eine Biopsie (Gewebeprobe) entnommen wird. Einige Patienten entwickeln ein Organversagen, bevor eine richtige Diagnose gestellt wird. Wenn eine Biopsie durchgeführt wird, ist es äußerst wichtig, dass der Pathologe über die vermutete Diagnose informiert wird, um eine angemessene Untersuchung der Probe sicherzustellen (siehe nächster Abschnitt). Ohne die klinischen Informationen kann der Pathologe nur häufigere Diagnosen in Betracht ziehen und eine Amyloidose auslassen.

Während Amyloidose nur ein einzelnes Organ betreffen kann, verursacht sie oft systemische Probleme (d. h. sie betrifft mehr als ein Organsystem). Die Organe, die am häufigsten an AL-Amyloidose beteiligt sind, sind die Nieren (ca. 70 % der Patienten), das Herz (60 %), das Nervensystem (30 %) und der Gastrointestinaltrakt (10 %). Daher sollte die Kombination von Nieren-, Herz-, Nerven-, Magen-Darm- und/oder Lebererkrankung – ohne andere offensichtliche Ursache – Ärzte veranlassen, auf Amyloidose zu testen.

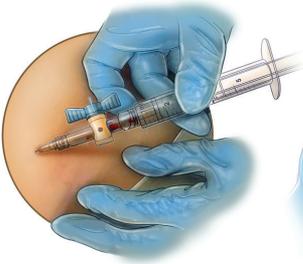
Die vier häufigsten klinischen Situationen, in denen eine Amyloidose in Betracht gezogen werden sollte, sind:

- 1. Verlust von massiven Mengen an Eiweiß im Urin (Proteinurie; auch nephrotisches Syndrom genannt) Dies deutet auf eine Nierenbeteiligung hin.*
- 2. Steifes oder verdicktes Herz (restriktive Kardiomyopathie), wie im Echokardiogramm zu sehen; niedrige Spannung im Elektrokardiogramm (EKG oder EKG); unregelmäßiger Herzschlag (Arrhythmie), der gegen eine herkömmliche Behandlung resistent ist, oft verbunden mit normalem oder niedrigem Blutdruck; oder unerklärliche Herzinsuffizienz. Diese Befunde deuten auf eine Herzbeteiligung hin.*

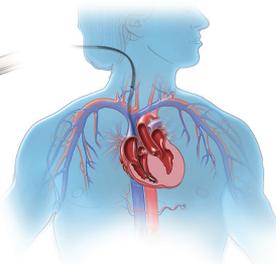
3. *Vergrößerte Leber (Hepatomegalie) ohne Alkoholkonsum oder andere Erklärung, oft mit anormalen Leberblutwerten, einschließlich erhöhter alkalischer Phosphatase. Dies deutet auf eine Leberbeteiligung hin.*
4. *Taubheit, Kribbeln oder Schmerzen in den Fingern oder Zehen (periphere Neuropathie), Karpaltunnelsyndrom (insbesondere wenn beide Hände betroffen sind) oder abwechselnde Anfälle von Verstopfung und Durchfall mit oder ohne Benommenheit aufgrund eines Blutdruckabfalls, wenn Aufstehen (autonome Neuropathie). Diese Symptome könnten auf eine Nervenbeteiligung hindeuten.*

Tests auf Amyloidose

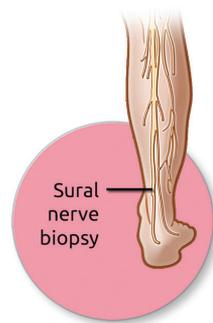
Sobald Amyloidose vermutet wird, kann sie manchmal, falls vorhanden, mit einem sehr einfachen Eingriff in der Praxis identifiziert werden. Früherkennung und genaue Beurteilung sind für Patienten unerlässlich, damit sie von den vielen Therapien profitieren können, die jetzt verfügbar sind (siehe nächster Abschnitt). Blut- und Urintests können Hinweise auf die Diagnose geben, aber der Goldstandard zum Nachweis von Amyloidablagerungen ist die Durchführung einer Kongorot-Färbung an einer Gewebeprobe. Während Biopsien aus dem Zahnfleisch, den Nerven, der Niere, der Leber, der Zunge, dem Herzen, dem Rektum oder anderen Organen entnommen werden können, ist der einfachste Weg, eine Gewebeprobe zu entnehmen, Fett aus dem Bauch zu aspirieren. Bei diesem minimal-invasiven Eingriff wird die Bauchhaut mit einem Lokalanästhetikum betäubt und mit einer Nadel eine Mini-Fettabsaugung unter der Haut durchgeführt. Die entnommene Probe hat normalerweise die Größe einer Kichererbse oder eines Bleistift-Radierers. Aufgrund der gemeinsamen fehlgefalteten Struktur aller Amyloide hat es eine rosa Farbe, wenn es mit Kongorot gefärbt und unter einem Standardmikroskop betrachtet wird, und ein



Fettpolsteraspiration

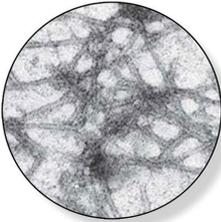


Heart biopsy



Sural nerve biopsy

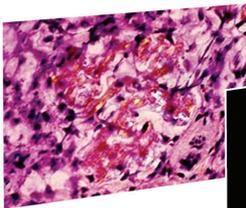
Scanning electron microscopy



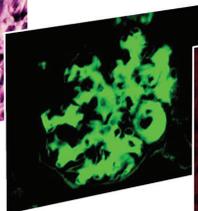
Polarisierendes
Ffi!Kroskop



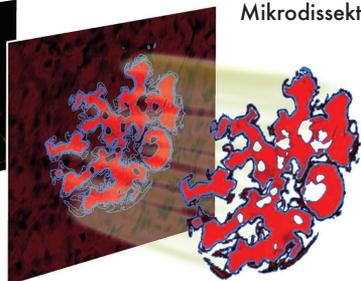
© Jäger 2016



Kongorotfärbung



Birefringence under
polarized microscopy



Mikrodissektion

Der Goldstandard zum Nachweis von Amyloidose verwendet eine Kongorotfärbung auf einer Gewebeprobe, die bei Betrachtung mit einem Polarisationsmikroskop apfelgrün erscheint. Die Lasermikrodissektion mit anschließender Massenspektrometrie kann die Art des Amyloids in nahezu 100 % der Fälle bestimmen.

charakteristisches apfelgrünes Aussehen, wenn es mit einem Polarisationsmikroskop betrachtet wird. Diese Signaturtechnik kann eine Amyloidose bei 70-80 % der Patienten mit AL-Amyloidose diagnostizieren, aber nur bei etwa 15-20 % der Patienten mit ATTR-Amyloidose. Ein negatives Fettaspirat schließt eine Amyloidose nicht aus.

Bei einer AL-Amyloidose sind ein Fettpolsteraspirat und eine Knochenmarkbiopsie zwei der ersten durchgeführten Tests. Wenn die Fettpolsteraspirate und die Knochenmarkbiopsie auf Amyloidose negativ sind, aber der Verdacht auf die Krankheit hoch bleibt, sollte eine direkte Biopsie des betroffenen Organs (z. B. Herz, Niere oder Leber) durchgeführt werden. Wenn Amyloid im biopsierten Gewebe vorhanden ist, führt die Kongorot-Färbung in fast 100 % der Fälle zu einer endgültigen Diagnose. Es ist wichtig, dass der an der Biopsie beteiligte Pathologe Erfahrung mit Kongorot-Färbung hat, da eine Überfärbung der Gewebeprobe falsche Ergebnisse liefern kann. Die Visualisierung des Gewebes mit einem Elektronenmikroskop zeigt die klassische Struktur von Amyloidfibrillen und ist hilfreich, um ihr Vorhandensein zu bestätigen.

Typisierung der Amyloidose

Der Nachweis von Amyloid in einem Organ stellt lediglich den Anfang des Prozesses dar. Als nächstes muss bestimmt werden, welche Art von Amyloid die Krankheit verursacht, um eine angemessene, individuelle Behandlung zu planen. In allen Fällen muss die Identifizierung des Amyloidtyps auf der Beurteilung der abnormalen Proteinablagerungen in den betroffenen Geweben beruhen. Es wird empfohlen, dass diese zusätzlichen Tests an der Gewebeprobe in einem spezialisierten Amyloidosezentrum (siehe Abschnitt 6) mit hochentwickelten diagnostischen Instrumenten durchgeführt werden. Die Konsultation von Experten in einem solchen

Zentrum sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn nach umfangreichen Tests vor Ort eine Amyloidose-Diagnose weiterhin vermutet, aber nicht bestätigt wird.

Ein einfacher Bluttest zur Messung der Kappa- und Lambda-Serum-freien Leichtketten in Verbindung mit Messungen für monoklonale Proteine im Serum und Urin (Serum- und Urinelektrophorese mit Immunfixation) zeigt bei etwa 98 % der Patienten mit AL-Amyloidose überproportional erhöhte Werte des einen oder anderen Typs. Dieser Test ist oft einer der frühesten Tests, der durchgeführt wird. Eine Knochenmarkbiopsie, wie oben erwähnt, zeigt häufig Amyloidablagerungen und in fast allen Fällen die abnormen (klonalen) Plasmazellen, die die defekten, amyloidbildenden Leichtketten produzieren. Diese Zellen werden durch spezielle Färbung (Immunhistochemie) oder Zellsortierungstechniken (Durchflusszytometrie) identifiziert.

Wenn diese Tests negativ sind, sollten andere Formen der Krankheit einschließlich der ATTR-Typen untersucht werden. An Blutproben können molekulare und genetische Tests durchgeführt werden, um zu sehen, ob der Patient einen der erblichen Amyloidtypen hat (z. B. TTR, Fibrinogen, Lysozym, Apolipoproteine AI und AII und Gelsolin). Wenn man eine solche Mutation hat, dann haben seine oder ihre Kinder jeweils eine 50-prozentige Chance, sie zu erben. Es sollte betont werden, dass das Vorhandensein einer genetischen Mutation nicht garantiert, dass eine Person eine Amyloidose entwickelt. Es ist auch möglich, wenn auch selten, nicht vererbte Typen von Amyloidose (wie AL oder AA) zu entwickeln, selbst wenn Sie Träger einer Mutation oder genetischen Variante sind, die mit vererbter Amyloidose assoziiert ist, oder sogar, zwei Typen von Amyloidose gleichzeitig zu entwickeln. Die komplizierte detektive Arbeit, die erforderlich ist, um diese Typen von Fällen zu sortieren, erfordert oft die klinische Expertise

und fortgeschrittene diagnostische Tests, die nur in großen Amyloidosezentren verfügbar sind.

Verständlicherweise zögern manche Menschen, auf eine genetische Erkrankung getestet zu werden. In den Vereinigten Staaten schreibt der Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) vor, dass Patienten, die eine erbliche Veranlagung für Krankheiten wie Amyloidose haben, in Bezug auf Beschäftigung oder Krankenversicherung nicht diskriminiert werden dürfen. Die Patienten werden aufgefordert, sich vor dem Testen mit einem zugelassenen Genberater zu treffen.

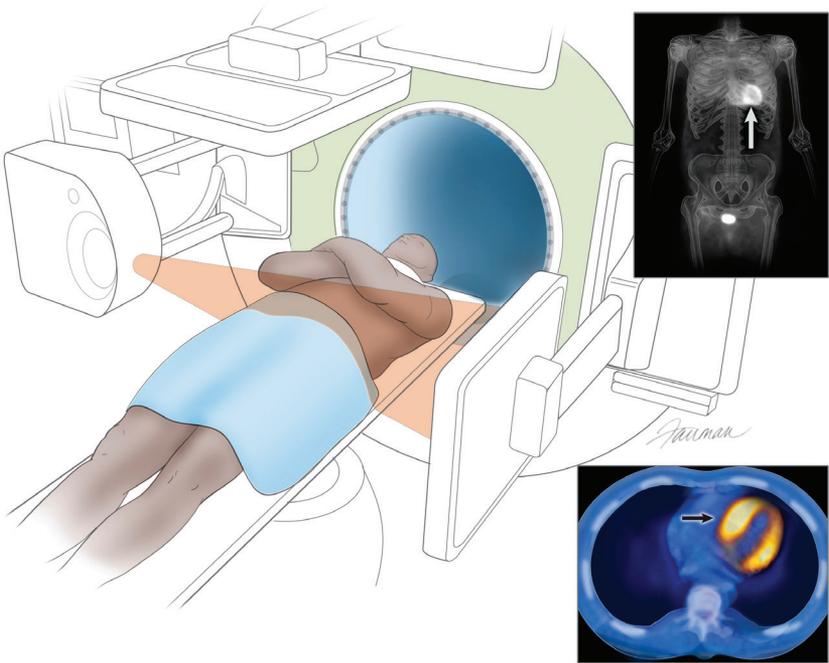
Wichtig ist, dass die andere Anamnese des Patienten manchmal Hinweise auf die wahrscheinlichste Form der Amyloidose liefert. Bei Patienten mit chronischen entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen oder langfristiger Nierendialyse wäre die primäre Erwägung AA- bzw. A β 2M-Amyloidose. Rezidivierende Schlaganfälle oder progressive Demenz mit Nachweis rezidivierender kleiner Hirnblutungen im MRT deuten auf eine zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA) hin. Bei einer Person über 50 Jahren, die sich mit einer kongestiven Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Wanddicke im Echokardiogramm ohne Hypertonie vorstellt, wäre eine primäre Überlegung die Wildtyp-ATTR-Amyloidose (ATTRwt).

Unterdessen versprechen die jüngsten Fortschritte auf dem Gebiet der Proteomik, die präzise Diagnose von Amyloidose zu revolutionieren. Proteomics umfasst die Untersuchung der gesamten Sammlung von Proteinen in einem Organismus oder einer Umgebung. Im Gegensatz zu standardmäßigen immunchemischen Techniken, die in vielen Fällen nicht genau diagnostizieren können, welches Vorläuferprotein für die Amyloidablagerungen verantwortlich ist, kann die Proteomik das spezifische Protein in den Amyloidablagerungen mit oder ohne genetische Mutationen identifizieren. Die Lasermikrodissektion

mit anschließender Massenspektrometrie (LDM-MS) ist die führende Technik zur Typisierung von Amyloidose. Um den Test durchzuführen, werden Kongorot-positive Proben seziiert und in kleinere Bestandteile von Proteinmolekülen (Peptide genannt) zerlegt. Anschließend werden die Peptide mit einem als "Flüssigchromatographie-Elektrospray-Tandem-Massenspektrometrie" bekannten Verfahren, auch kurz Massenspektrometrie oder LMD-MS genannt, analysiert. Studien haben gezeigt, dass LMD-MS in der Lage ist, die meisten bekannten Amyloid-Proteine mit nahezu 100-prozentiger Genauigkeit zu identifizieren und neue zu charakterisieren. Bestimmte Formen der Amyloidose, die in der Vergangenheit unterdiagnostiziert wurden, wie Val122Ile, die TTR-Variante, die bei schwarzen Amerikanern kardiale Amyloidose verursacht, und das Wildtyp-ALECT2-Protein, das bei Patienten mexikanischer Abstammung Nierenerkrankungen verursacht, lassen sich mit LMD-MS leicht identifizieren.

Es gibt einen Umstand, in dem eine kardiale Amyloidose ohne Biopsie diagnostiziert werden kann. Bei Verdacht auf eine ATTR-kardiale Amyloidose kann eine Diagnose mittels nuklearmedizinischem Scan, Tc-99m-PYP (Pyrophosphat-Scan) in den Vereinigten Staaten, DPD/HMDP in Europa gestellt werden. Wenn es eine abnormale Traceraufnahme im Herzen zusammen mit typischen echokardiographischen oder kardialen MRT-Befunden gibt und wenn die Blut- und Urintests beim Screening auf AL negativ sind, kann die Diagnose von ATTR bestätigt werden. Es sollte beachtet werden, dass andere Arten von Amyloidose wie AL oder Apolipoprotein gelegentlich zu einem positiven nuklearmedizinischen Scan führen können, ebenso wie andere technische Probleme wie Blutansammlungen. Die Diagnose einer Amyloidose allein auf der Grundlage einer kardialen Bildgebung erfordert beträchtliche Expertise und sollte Kardiologen und/oder

Nuklearmediziner mit Erfahrung in der Beurteilung der Amyloidose einbeziehen.



Nach dem Ausschluss einer AL-Amyloidose mit einem Test auf freie Leichtketten im Serum und einer Serum-/Urin-Protein-Elektrophorese und Immunfixation kann ein Technetium-99-m-Pyrophosphat-Knochenszintigraphie-Scan (PYP-Scan) als nicht-invasives Instrument zur Diagnose von ATTR-Amyloidose verwendet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Diagnose einer bestimmten Typ von Amyloidose die Bewertung klinischer Faktoren wie Alter, ethnische Zugehörigkeit, Familienanamnese, persönliche Krankengeschichte sowie ausgefeilte diagnostische Tests erfordert.

5. BEHANDLUNGEN

Einige Ärzte glaubten, dass für einen Patienten mit Amyloidose nichts getan werden könnte. Dies ist einfach nicht der Fall, zumal wirksame Behandlungen in vielen Ländern von den Zulassungsbehörden zugelassen wurden.

In Zusammenarbeit mit einem Team von Ärzten – darunter Hämatologen, Kardiologen, Nephrologen und Neurologen – ist es wichtig, so schnell wie möglich eine schlüssige und genaue Diagnose der Krankheit zu erhalten. Die Auswahl der optimalen Therapie hängt von der Kenntnis der Art der Amyloidose und der betroffenen Organe ab und muss auch Faktoren wie den Zustand, das Alter und die persönlichen Vorlieben des Patienten berücksichtigen. Wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden, schädigen Amyloidablagerungen weiterhin das Gewebe, bis ein Organversagen und möglicherweise der Tod eintritt.

Die Behandlung der Amyloidose sollte als zweiteiliger Prozess betrachtet werden:

- (1) Symptome behandeln, um das Wohlbefinden des Patienten zu fördern, die Lebensqualität und Funktion zu verbessern und das Überleben zu verlängern.*
- (2) Reduzieren oder stabilisieren Sie das Amyloidprotein, um die fortgesetzte Bildung von Amyloidablagerungen zu verhindern.*

In vielen Fällen können vorhandene Amyloidablagerungen reabsorbiert werden, wenn die Produktion von abnormalem Protein beseitigt wird, und die Organfunktion kann langsam im Laufe der Zeit wiederhergestellt werden.

Es gibt drei allgemeine Ansätze, um die Bildung und Ablagerung von Amyloidprotein zu stören, die je nach Art der Amyloidose variieren. Die häufigste Strategie besteht darin, die Produktion des Vorläuferproteins, das zur Erkrankung führt, zu stoppen. Eine zweite Methode verwendet eine medikamentöse Therapie, um die normale Struktur des Vorläuferproteins zu stabilisieren und so eine Fehlfaltung zu Amyloid zu verhindern. Eine dritte Strategie, die sich derzeit in

klinischen Studien befindet, besteht darin, Amyloidablagerungen direkt anzugreifen, entweder durch experimentelle Immunstrategien oder durch Destabilisierung der Amyloidfibrillen, damit sie vom Körper leichter aufgelöst werden können. Alle Therapien haben Nebenwirkungen und Amyloidose-Experten sollten konsultiert werden, um die besten Optionen zu empfehlen.

AL-Amyloidose

Bei AL (oder primärer) Amyloidose, einer häufig diagnostizierten Form der Krankheit, ist eine ausgedehnte Organbeteiligung üblich. Ohne Behandlung beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit etwa 12–18 Monate, bei Patienten mit stark eingeschränkter Herzfunktion nur etwa 6 Monate.

Chemotherapie, entweder oral, subkutan oder intravenös, bildet den Eckpfeiler der Behandlung von AL-Amyloidose. Das Ziel ist es, die Anzahl der Plasmazellen zu reduzieren, was wiederum die Spiegel der abnormalen Leichtketten-Antikörperproteine reduziert, die diese Zellen produzieren. Seit mehreren Jahren werden die Chemotherapeutika Melphalan (auch bekannt als Alkeran) oder Cyclophosphamid (Cytoxan) als Mittel der ersten Wahl eingesetzt, meist in Kombination mit Dexamethason, einem Steroid, das mit ihnen synergetisch wirkt, um die Plasmazellen abzutöten. Andere Medikamente, die zur Behandlung des multiplen Myeloms (ein Plasmazellkarzinom) eingesetzt werden, wie Bortezomib (Velcade) Lenalidomid (Revlimid), Pomalidomid (Pomalyst) oder Ixazomib (Ninlaro) haben sich ebenfalls als wirksam erwiesen. Diese Therapien werden auch häufig in Kombination mit Melphalan, Cyclophosphamid und/oder Dexamethason eingesetzt. Eine Chemotherapie kann Nebenwirkungen haben, darunter Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Infektionen und extreme Müdigkeit. Wenn die Nebenwirkungen eines Behandlungsschemas zu schwerwiegend sind, kann/können die Dosis(en) oder der/die Zeitplan(e) des/der Medikament(e) geändert werden oder die Therapie kann vollständig abgebrochen und stattdessen können neue Medikamente verwendet werden.

Bei sorgfältig ausgewählten Patienten wird eine sehr hohe Dosis einer Chemotherapie (intravenöses Melphalan) mit einer Stammzelltransplantation kombiniert. Stammzellen befinden sich

im Knochenmark und sind die Zellen, die sich zu verschiedenen Arten normaler Blutkörperchen entwickeln, einschließlich roter Blutkörperchen und weißer Blutkörperchen. Sobald die abnormen Plasmazellen durch hochdosierte Chemotherapie zerstört wurden, wird das Knochenmark mit frischen Stammzellen aufgefüllt, die zuvor aus dem eigenen Körper des Patienten gewonnen wurden (dies wird als „autologe Transplantation“ bezeichnet). Transplantation“ unter Verwendung von Spenderzellen, wird nicht zur Behandlung von AL-Amyloidose verwendet). Eine Chemotherapie gefolgt von einer Stammzelltransplantation erzielt oft ein hervorragendes Ansprechen mit einer signifikanten Verbesserung oder Stabilisierung der Organfunktion. Allerdings vertragen nicht alle Patienten dieses aggressive Regime, insbesondere diejenigen mit fortgeschrittenen Herzproblemen oder signifikanter autonomer Dysfunktion.

Eine weitere Art von Arzneimittel, das zur Behandlung der AL-Amyloidose eingesetzt wird, ist die monoklonale Antikörpertherapie. Diese zielgerichteten Proteine können auf verschiedene Weisen verwendet werden.

Erstens gibt es kommerziell erhältliche Antikörper, die auf die Plasmazellen abzielen und diese ähnlich wie bei einer Chemotherapie reduzieren. Das am häufigsten verwendete und kürzlich von der FDA zugelassene Medikament ist Daratumumab (Darzalex-Faspro). Daratumumab zielt auf das CD38-Molekül auf den Plasmazellen ab. Daratumumab ist zur Gabe in Kombination mit einer Chemotherapie zugelassen, aber mehrere Studien haben gezeigt, dass es auch als alleinige Gabe wirksam ist. Andere auf Plasmazellen abzielende Antikörper, die derzeit untersucht werden, entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapie, sind Isatuximab (Sarclisa) und Elotuzumab (Empliciti). Neuere Antikörper, die auf unterschiedliche Weise auf Plasmazellen abzielen, werden zur Therapie des multiplen Myeloms entwickelt, und es ist wahrscheinlich, dass sie schließlich auch gegen AL-Amyloidose getestet werden.

Eine andere Art und Weise, wie Antikörper möglicherweise zur Behandlung der AL-Amyloidose verwendet werden können, besteht darin, dass sie direkt auf die Leichtketten-Amyloidablagerungen abzielen, die sich im Körper angesammelt haben (und nicht

auf die Zellen, die die abnormen Leichtketten bilden, wie es bei Daratumumab der Fall ist). Dies ist derzeit ein experimenteller Ansatz, der in klinischen Studien untersucht wird. Indem man auf diese Weise auf die Amyloidablagerungen abzielt, kann das eigene Immunsystem sie möglicherweise effektiver identifizieren, destabilisieren und entfernen.

AA-Amyloidose

AA-Amyloidose (oder sekundäre Amyloidose) ist in Industrieländern weniger häufig, da Behandlungen für die vielen entzündlichen Erkrankungen gefunden wurden, die diese Erkrankung auslösen können (z. B. rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn und familiäres Mittelmeerfieber). Bei der AA-Amyloidose erfolgt die Amyloidablagerung in der Regel sehr allmählich. Die Überlebensrate beträgt häufig mehr als 10 Jahre, insbesondere bei der Behandlung von Nierenerkrankungen. In einigen Fällen, beispielsweise bei unbehandelten Infektionen wie Osteomyelitis oder Tuberkulose, können sich Amyloidablagerungen schneller ansammeln. In allen Fällen besteht die tragende Säule der Therapie darin, die zugrunde liegende Infektion oder entzündliche Erkrankung anzugehen. Dies verlangsamt oder stoppt den fortschreitenden Aufbau von Amyloid, indem das zirkulierende Vorläuferprotein Serum-Amyloid A reduziert wird. Für Patienten mit Nierenversagen sind Dialyse und Nierentransplantation mögliche Behandlungen. Wichtig ist, dass bei einer Nierentransplantation, wenn das anormale Protein, das die ursprüngliche Schädigung der Niere verursacht hat, nicht behandelt wird, Amyloid in der gespendeten Niere auftreten kann. Dies gilt für alle Typen von Amyloidose, nicht nur für AA-Amyloidose.

ATTRv (Erbliche Amyloidose)

Bei der ATTRv-Amyloidose sind am häufigsten das Herz und das Nervensystem betroffen. Ohne Intervention liegt die Überlebensrate je nach spezifischer Mutation zwischen 5 und 15 Jahren ab dem Einsetzen der Krankheitssymptome.

Seit vielen Jahren, da der Großteil des Transthyretin-Proteins in der Leber produziert wird, war eine Lebertransplantation entweder mit einer Leichenleber oder einem Teil der Leber eines gesunden Lebendspenders die definitive Behandlung. Mögliche Hindernisse für eine Lebertransplantation sind der schlechte Gesundheitszustand

vieler Patienten mit ATTRv und auch das Fehlen verfügbarer Spenderleber. In jüngster Zeit ist eine Lebertransplantation, wenn zugelassene therapeutische Behandlungen verfügbar sind und neue Medikamente in der Entwicklung sind, in den Vereinigten Staaten und vielen anderen Ländern nicht mehr eine übliche Behandlung.

Diese neueren Behandlungen konzentrieren sich auf zwei allgemeine Methoden, um zu verhindern, dass sich Amyloidablagerungen aus dem falsch gefalteten TTR-Protein bilden. Eine Medikamentenklasse reduziert die Menge an TTR, die von der Leber produziert wird (Gendämpfer), und die andere bewirkt, dass sich das TTR nicht fehlfalten kann, um sich in Amyloidfibrillen (Stabilisatoren) zu falten.

Es gibt Hinweise darauf, dass sich die Organfunktion verbessern kann, wenn das abnorme Protein reduziert wird, das verfügbar ist, um Amyloid zu werden. Zwei Gen-Stumor, die derzeit von der FDA für die Behandlung zugelassen sind, sind Patisiran (Onpattro) und Inotersen (Tegsedi). Wenn diese Medikamente an die Ziel-TTR-mRNA binden, die als Vorlage für die Produktion des TTR-Proteins verwendet wird, wird die mRNA von der Zelle abgebaut und recycelt, sodass sie nicht mehr für die TTR-Proteinproduktion verwendet werden kann. Einfach ausgedrückt "keine TTR mRNA = kein TTR-Protein und kein TTR-Protein = keine TTR-Amyloid-Bildung". Obwohl das Ziel darin besteht, das Fortschreiten der Krankheit mit diesen Medikamenten zu stoppen, haben einige Patienten auch eine Verbesserung ihrer Symptome berichtet.

Der erste von der FDA zugelassene Stabilisator für ATTR-Patienten ist Tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel). Dieses Medikament verhindert, dass sich die mutierte TTR fehlfaltet und zu Amyloid wird. Ein weiterer verwendeter Stabilisator ist Diflunisal (Dolobid; von der FDA für andere Indikationen zugelassen, manchmal off-label für ATTR verwendet). Es gibt andere Stabilisatoren in klinischen Studien; Acoramidis und Tolcapon sind zwei davon. Diese oralen Medikamente sind kleine Moleküle, die an die Vorläuferproteine binden und deren Struktur stabilisieren, sodass sie keine Amyloidfibrillen bilden und sich im Körper anreichern.

Wie bei der AL-Amyloidose werden verschiedene Antikörperbehandlungen untersucht, die direkt auf die im Körper angesammelten Amyloidablagerungen abzielen können.

Dies ist derzeit ein experimenteller Ansatz, der in klinischen Studien untersucht wird. Indem man auf diese Weise auf die Amyloidablagerungen abzielt, kann das eigene Immunsystem sie möglicherweise effektiver identifizieren, destabilisieren und entfernen.

ATTRwt (Wildtyp-Amyloidose)

(Ehemals "Senile Systemic Amyloidosis or Age Related")

Bei Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt) gilt der derzeit zugelassene Stabilisator Tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel) als Versorgungsstandard. Neue Stabilisatoren sowie die für die erbliche Form der Erkrankung zugelassenen Gen-Silencing-Medikamente befinden sich ebenfalls in klinischen Studien zur ATTRwt. In einigen der schwierigeren Fälle, wenn der Patient strenge Kriterien erfüllt, kann eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden.

A β ₂-M-Amyloidose

Bei A β ₂-M-Amyloidose (oder dialysebedingter Amyloidose) gilt eine Nierentransplantation als die beste therapeutische Option. Dialysemembranen mit niedrigem Kupfergehalt können den Ausbruch der Krankheit verhindern oder verzögern.

Lokalisierte Amyloidose

Für Amyloidablagerungen, die in isolierten Bereichen wie der Blase oder den Atemwegen auftreten, gibt es mehrere Ansätze, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen. Sobald eine systemische Erkrankung ausgeschlossen wurde, können eine chirurgische Entfernung, Bestrahlung und Laserbehandlungen in Betracht gezogen werden. In vielen der gutartigen Fälle, in denen die Lebensqualität kein Problem darstellt, kann die Behandlung der Symptome oder gar keine Behandlung zusammen mit häufigen Kontrolluntersuchungen empfohlen werden. Wie bei allen Formen der Amyloidose werden die Patienten ermutigt, sich regelmäßig untersuchen zu lassen, um ihren Zustand zu überwachen. Glücklicherweise entwickeln die meisten Patienten mit lokalisierter Amyloidose keine chemotherapiebedürftige systemische Amyloidose. Für die zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA), die sich auf das Gehirn auswirkt, gibt es keine wirksame

Behandlung. Hier ist das Ziel, die Symptome zu lindern. Dazu können Medikamente gehören, die helfen, das Gedächtnis zu verbessern, wie sie zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit verwendet werden. Krampfanfälle, manchmal auch „Amyloidzauber“ genannt, können mit Antikonvulsiva wie Phenytoin (Dilantin) oder Carbamazepin (Tegretol) behandelt werden. Es ist auch wichtig, die Anwendung von Medikamenten zu beschränken, die das Risiko für Hirnblutungen erhöhen können, wie z. B. Aspirin oder Blutverdünner. In einigen Fällen ist eine Sprach- und Physiotherapie erforderlich.

Behandlung der Symptome von Amyloidose

Es ist von entscheidender Bedeutung, nicht nur die Ursachen der Amyloidose, sondern auch die Symptome der Krankheit zu behandeln. Dies sichert die Lebensqualität und Langlebigkeit eines Patienten.

Normale, alltägliche Aktivitäten können durchgeführt werden, wenn man dazu in der Lage ist. Wenn jedoch Müdigkeit oder Atemnot auftritt, kann es notwendig sein, sich auszuruhen. Man sollte sich nicht über das hinaus anstrengen, was von seinem Arzt empfohlen wird.

Um die Symptome im Zusammenhang mit Amyloid zu behandeln, die die Nieren und das Herz betreffen, müssen die Patienten möglicherweise ein Diuretikum einnehmen, um die Urinproduktion zu erhöhen, wie von ihren Ärzten verschrieben; die Menge an Salz in ihrer Ernährung begrenzen; oder elastische Strümpfe tragen und die Beine hochlegen, um die Schwellung zu verringern.

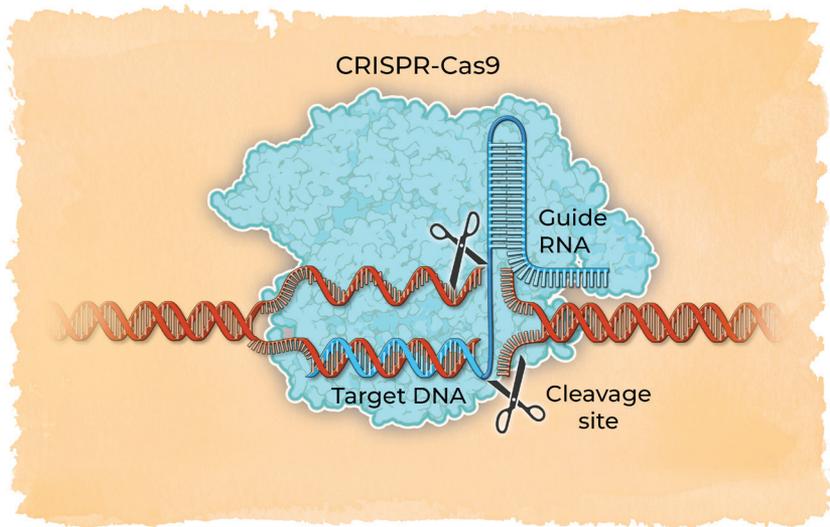
Für den Magen-Darm-Trakt können bestimmte Lebensmittel oder Medikamente bei Durchfall und Verstopfung helfen. Manchmal können Ernährungsumstellungen helfen, die Symptome zu lindern oder das Körpergewicht zu halten.

Auch wenn sich die Symptome einer Nervenschädigung (Neuropathie) mit einer wirksamen Anti-Amyloidose-Therapie verbessern können, kann es 12-24 Monate oder länger dauern, bis sich die Nerven erholt haben. Während sie darauf warten, festzustellen, ob diese Verbesserung eintritt, können Medikamente zur Schmerzlinderung eingesetzt werden. Diese können oral

eingenommen oder auf die Haut aufgetragen werden. Bei Beschwerden, Kribbeln oder Brennen kann die Verwendung eines Warmwasser-Fußmassagegeräts für 15 Minuten vor dem Schlafengehen beim Einschlafen helfen. Das warme Wasser und die Vibrationen stimulieren nicht schmerzübertragende Nerven und blockieren die schmerzübertragenden Nerven.

Genbearbeitung (CRISPR)

Da einige Formen der Amyloidose das Ergebnis einer Mutation sind in einem Gen, das sich in der DNA einer Person befindet, könnte man sich fragen, ob es eine Möglichkeit gibt, das Gen direkt anzugreifen oder zu bearbeiten, um das Problem zu beheben. Theoretisch könnte dies Vorteile gegenüber einigen der zuvor besprochenen Behandlungsansätze haben. Während die „Gen-Silencer“ Patisiran und Inotersen die Produktion des TTR-Proteins durch den Abbau von TTR-mRNA weitgehend unterbinden, tun sie nichts, um die Geschwindigkeit zu verringern, mit der TTR-mRNA aus der TTR-DNA-Genvorlage überhaupt erst hergestellt wird. Deshalb müssen diese Medikamente (und andere wie Tafamidis, die auf das Protein selbst abzielen) kontinuierlich angewendet werden, um wirksam zu sein. Wenn die DNA selbst jedoch dauerhaft bearbeitet wurde, sodass mRNA für ein bestimmtes Gen überhaupt



Geneditierung für ATTR-Amyloidose derzeit in klinischen Studien

nicht mehr hergestellt werden konnte, wäre es nicht notwendig, kontinuierlich auf nachgelagerte TTR-mRNA oder Protein abzu zielen. Dank eines neuen wissenschaftlichen Fortschritts namens CRISPR könnte dies bald möglich sein. CRISPR kann zur präzisen Bearbeitung von Genen verwendet werden und ist ein so großer Fortschritt gegenüber älteren Genbearbeitungstechniken, dass die Erfinder von CRISPR den Nobelpreis für Chemie 2020 erhielten. Derzeit gibt es laufende Forschungen zur Anwendung von CRISPR als Therapie für Amyloidose. Während die Vorteile offensichtlich erscheinen, müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die langfristigen Auswirkungen des Fehlens von TTR sowie alle „Off-Target“-Effekte zu untersuchen, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse verursachen könnten.

Teilnahme an klinischen Forschungen

Klinische Studien sind Forschungsstudien, die neue Wege zur Diagnose und Behandlung von Krankheiten testen. Diese Forschung ist unerlässlich, um unser Verständnis für Amyloidose zu verbessern und wirksamere Therapien zu entwickeln. Die Behandlungen, die uns heute zur Verfügung stehen, wurden alle durch diese laufende klinische Forschung entwickelt und verfeinert. Jetzt können Patienten eine dauerhafte, langfristige Remission ihrer Krankheit zusammen mit einer erheblichen Verbesserung des Organsystems erreichen.

Für geeignete Patienten besteht die Möglichkeit, an klinischen Studien teilzunehmen. Neue Behandlungen werden in klinischen Studien getestet, um festzustellen, ob sie genauso gut oder besser sind als die bestehenden Standardbehandlungen. Alle vorgeschlagenen klinischen Studien müssen von einer speziellen Ethikkommission, dem Institutional Review Board (IRB), genehmigt und überwacht werden. Das IRB besteht aus Ärzten, Wissenschaftlern und nichtwissenschaftlichen Mitgliedern (zu denen auch Geistliche oder andere Laien gehören können). Sie dienen dazu, die Sicherheit der Teilnehmer an klinischen Studien zu gewährleisten.

Die Teilnahme an klinischen Studien ist vollkommen freiwillig und die teilnehmenden Patienten unterschreiben eine Einverständniserklärung. Es ist auch in Ordnung, jederzeit von der Studie zurückzutreten. In vielen Fällen können die Kosten der Behandlung im Rahmen der Studie abgedeckt werden.

Die Beteiligung an der klinischen Forschung ermöglicht es Patienten möglicherweise, von neuen, experimentellen Behandlungen zu profitieren, bevor sie allgemein verfügbar sind. Auf lange Sicht führt dies zu verbesserten Medikamenten und Therapien für alle Patienten. Um zu erfahren, welche klinischen Studien derzeit rekrutieren, kann man sich an die Amyloidose-Zentren wenden oder ClinicalTrials.gov besuchen. Außerdem können Patienten PubMed.gov durchsuchen, um wissenschaftliche, Peer-Review-Artikel über die bereits abgeschlossene Forschung zu finden.



Eine frühzeitige und genaue Diagnose sowie ein individueller Behandlungsplan sind der Schlüssel zum Erreichen positiver Ergebnisse für Patienten und Familien. Mit einer erweiterten Support-Community von Gesundheitsdienstleistern und Kollegen sind Sie nicht allein.

6. WICHTIGE AMYLOIDOSE-ZENTREN

Es stehen viele qualifizierte Ärzte zur Verfügung, die Sie bei der Diagnose und Behandlung von Amyloidose unterstützen können. Sie werden als Patient nicht alleine gelassen. In den Vereinigten Staaten wenden Sie sich bitte an die Amyloidosis Support Groups, um rund um die Uhr Hilfe und Anleitung zu erhalten. Die gebührenfreie Nummer ist (866) 404-7539, oder senden Sie eine E-Mail an Info@AmyloidosisSupport.org. Die folgende Liste enthält die wichtigsten Forschungs- und Therapiezentren in den Vereinigten Staaten von Amerika und auf internationaler Ebene. Eine vollständigere Liste finden Sie unter www.AmyloidosisSupport.org. Da die Amyloidose von Fall zu Fall unterschiedlich ist, trägt das unschätzbare Fachwissen dieser Zentren dazu bei, positive Ergebnisse für Patienten und Familien zu fördern.

Amyloidose-Zentren in den USA

- Baylor University Medical Center/Texas Oncology (Dallas, TX)
- Boston University Medical Center (Boston, Massachusetts)
- Brigham and Women's/Harvard (Boston, MA)
- Cedars Sinai (Los Angeles, CA)
- City of Hope (Duarte, Kalifornien)
- Cleveland Clinic (Cleveland, OH und Weston, FL)
- Columbia University Irving Medical Center (New York, NY)
- Duke University (Durham, NC)
- Emory University – Winship Cancer Institute (Atlanta, GA)
- Froedtert und das Medical College of Wisconsin (Milwaukee, WI)
- Houston Methodist (Houston, TX)
- Indiana University (Indianapolis, IN)
- Johns Hopkins Hospital (Baltimore, MD)
- Karmanos Cancer Institute (Detroit, MI)
- Levine Cancer Institute (Charlotte, NC)
- Universität Loyola (Maywood, IL)
- Mayo Clinic (Rochester, MN; Jacksonville, FL; Phoenix, AZ)
- MD Anderson Cancer Center – (Houston, TX)
- Medical University of South Carolina (Charleston, SC)
- MedStar-Georgetown (Washington, D.C.)
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, NY)
- Moffitt (Tampa, FL)
- Mount Sinai (New York, NY)

- Northwestern University (Chicago, IL)
- Ohio State University Comprehensive Cancer Center, (Columbus, Ohio)
- Oregon Health and Science University (Portland, USA)
- Penn Medicine Abramson Cancer Center (Philadelphia, PA)
- Rochester Regional Health (Rochester, NY)
- Rush University Medical Center (Chicago, IL)
- Saint Luke's Hospital System (Kansas City, KS)
- Scripps (San Diego, CA)
- Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington (Seattle, WA)
- Stanford (Palo Alto, Kalifornien)
- Tufts Medical Center (Boston, Massachusetts)
- UAB-Medikation (Birmingham, AL)
- UCSD – Moores Cancer Center (San Diego, CA)
- UCSF – Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center (San Francisco, CA)
- University of Chicago (Chicago, IL)
- Universität Kansas (Lawrence, KS)
- University of Miami – Sylvester Comprehensive Cancer Center (Miami, FL)
- University of North Carolina (Chapel Hill, NC, USA)
- Universität Tennessee (Knoxville, TN)
- UT Southwestern Medical Center (Dallas, TX)
- University of Utah – Huntsman Cancer Institute (Salt Lake City, UT)
- University of Rochester Medical Center-Wilmot Cancer Institute (Rochester, NY)
- Vanderbilt University Medical Center (Nashville, TN)
- Weill Cornell Medical Center (New York, NY)

Internationale Amyloidose-Zentren

- Monash University Eastern Health Clinical School, (Melbourne, Australien)
- Westmead Hospital (Sydney, Australien)
- Center for the Study of Familial Amyloidosis (Rio de Janeiro, Brasilien)
- Cross Cancer Institute, University of Alberta, (Edmonton, Kanada)
- Grand Margaret Cancer Centre (Toronto, Kanada)
- University of British Columbia, (Vancouver, British Columbia, Kanada).
- National Centre for Amyloidosis (London, England)
- Centre Hospitalier Universitaire & Reference Center for AL Amyloidosis, (Limoges, Frankreich)
- Amyloidosezentrum Universitätsklinikum Heidelberg (Heidelberg, Deutschland)
- National and Kapodistrian University of Athens, (Athen, Griechenland)
- Hadassah Medical Center, Medizinische Fakultät, Hebräische Universität (Jerusalem, Israel)
- Center for the Study & Cure of Systemic Amyloidosis (Pavia, Italien)
- Universitätskrankenhaus Kumamoto (Kumamoto, Japan)
- University of Groningen, University Medical Center Groningen (Niederlande)
- Oslo University Hospital (Oslo, Norwegen)
- Universidade do Porto (Porto, Portugal)
- Amyloidose- und Multiple-Myelom-Abteilung, Abteilung für Hämatologie, Klinikum Barcelona (Barcelona, Spanien)

Die Liste der Amyloidosezentren ändert sich ständig. Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zu einem Zentrum wünschen, das nicht auf der Liste steht, senden Sie bitte eine E-Mail an Info@AmyloidosisSupport.org

7. INTERNETQUELLEN

Weitere Informationen, einschließlich lokaler und virtueller Support-Meetings, finden Sie unter:

Amyloidose-Selbsthilfegruppen **AmyloidoseSupport.org**

Weitere hilfreiche Ressourcen sind:

- Amyloidose-Allianz
amyloidosealliance.org
- Amyloidose-Stiftung
amyloidose.org
- Amyloidose-Forschungskonsortium
arci.org
- Amyloidose-Rednerbüro
mm713.org/speakers-bureau
- Amyloidose-Selbsthilfegruppen
amyloidosesupport.org
- Amyloid Support Group UK
amyloidose.org.uk
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
facebook.com/groups/194563300561853
- Nationale Organisation für seltene Erkrankungen
rarediseases.org
- RareConnect
rareconnect.org

Diese Ressource wird durch einen großzügigen Zuschuss von
Die Chip Miller Amyloidosis Foundation



chipmiller.org

und diese Diagnostika- und Therapeutika-Unternehmen:



alynlam.com



CAELUM
BIOSCIENCES

caelumbio.com



www.attralus.com



corinorx.com



eidostx.com



intelliatx.com



www.janssen.com



ionispharma.com



pfizer.com



millennium.com



prothena.com

Der Inhalt dieser Broschüre wurde nicht durch unsere Sponsoren beeinflusst.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com