

# Neues zur Diagnostik und Therapie der AL-Amyloidose

Frühe Diagnose prognostisch von Bedeutung

**Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose stellen eine Herausforderung im Alltag der Grundversorger und Hämatonkologen dar. Eine frühe Diagnose der Erkrankung ist prognostisch relevant. Zurzeit stellt die plasmazellgerichtete Therapie zur Reduktion der amyloidogenen Leichtkettenbildung nebst supportiven Therapiemassnahmen weiterhin den einzigen Behandlungsansatz für die AL-Amyloidose dar. Andere Therapieansätze, wie eine direkte amyloidgerichtete Therapie, werden aktuell im Rahmen von Studien untersucht.**

NADIA DJERBI, FRIEDERIKE VETTER, RAHEL SCHWOTZER

SZO 2022; 2: 6-12



Nadia Djerbi



Friederike Vetter



Rahel Schwotzer

Die systemische Amyloidose ist eine Erkrankung, der verschiedene Ursachen zugrunde liegen können. Die Gemeinsamkeit liegt in der Entstehung falsch gefalteter, nicht löslicher Proteine, die sich als Amyloid im Gewebe ablagern und zu Organ dysfunktion führen. Insgesamt sind heute über 30 verschiedene amyloidogene Proteine bekannt, die zu einer systemischen Erkrankung führen können. Die AL-Amyloidose ist mit ca. 60% die häufigste Form: Sie hat ihren Ursprung in den von klonalen Plasmazellen oder seltener reifen B-Zellen im Knochenmark gebildeten Proteinen (1). Die ATTR-Amyloidose (ca. 20–30%, Tendenz steigend) und zu geringeren Teilen auch die AA-Amyloidose (< 10%) machen neben der AL-Amyloidose einen nennenswerten Teil der Erkrankungen aus (2).

Analog zur Behandlung des Plasmazellmyeloms haben sich in den letzten Jahren in der Behandlung der AL-Amyloidose viele neue Therapieoptionen ergeben, die gegen die Plasmazellen gerichtet sind. Da die Erkrankung jedoch selten ist und die unspezifische Symptomatik die Diagnose erschweren kann, kommt es zu Verzögerungen in der Diagnostik und Therapieeinleitung. Die geringen Fallzahlen führen weiter dazu, dass es nur wenige randomisierte, aussagekräftige Studien für Medikamente gibt.

Die Empfehlungen zur Behandlung der AL-Amyloidose basieren häufig auf Konsensempfehlungen aus grossen internationalen Zentren. Auch in der Schweiz gibt es Bestrebungen, die Diagnostik und

Therapie für Amyloidose-Patienten zu standardisieren; so haben sich im Januar 2020 erstmals Experten aus den Bereichen der Kardiologie, Pathologie, Nephrologie, Neurologie, Gastroenterologie und Hämatologie aus unterschiedlichen Gebieten der Schweiz zum Swiss Amyloidosis Network (SAN) zusammengeschlossen, um Erfahrungen zu teilen und die Behandlungsstrategien zu besprechen. Aus diesem ersten Treffen resultierten die ersten Schweizer Leitlinien für die Behandlung von AL- und ATTR-Amyloidose (3).

## Pathophysiologie und klinische Präsentation

Bei den Vorläuferproteinen der AL-Amyloidose handelt es sich um monoklonale Immunglobulin-Leichtketten, die im Rahmen von Plasmazellerkrankungen – oder selten auch B-Zell-Neoplasien – gebildet werden. Lambda-Leichtketten bilden dabei häufiger Amyloid als Kappa-Ketten, jedoch sind längst nicht alle monoklonalen Leichtketten amyloidogen (4). Warum es bei einigen Plasmazellerkrankungen zur Amyloidbildung kommt und in anderen nicht, ist unklar. Bei der AL-Amyloidose ist zytogenetisch in ca. 50% der Fälle eine Translokation t(11;14) nachweisbar, während diese Aberration bei Plasmazellmyelomen nur in 15% der Fälle dokumentiert werden kann; Hochrisiko-Aberrationen sind seltener (5). Neben der Organopathie durch die Ablagerungen des Amyloids selbst wird zudem eine direkte, toxische Schädigung durch die freien Leichtketten diskutiert (6).

Betroffen von diesen Schädigungen sind vor allem Herz (75%), Nieren (50–70%), peripheres Nervensystem (30%) und seltener Leber (20%), Gastrointestinaltrakt (10%) sowie Weichteilgewebe (10–15%) (7). Auch bilaterale Karpaltunnelsyndrome können Anzeichen einer systemischen Amyloidose sein. Die berichteten Beschwerden sind jedoch unspezifisch und reichen von allgemeiner Abgeschlagenheit bis hin zu schwerer Dyspnoe, Synkopen oder Blutungen. Die sogenannten «Raccoon-Eyes» bzw. Waschbärenaugen, die durch Einblutungen periorbital entstehen, oder die Makroglossie gelten als pathognomonisch für das Vorliegen einer AL-Amyloidose, sind jedoch selten und nur in fortgeschrittenen Stadien ersichtlich (4). Es wird vermutet, dass die beschriebene Blutungsneigung durch Amyloidablagerungen in den Gefässen entsteht, die diese fragiler werden lassen. Zudem kann es durch die Adsorption von Gerinnungsfaktoren an Amyloid in einigen Fällen zu einem Faktor-X-Mangel kommen.

Bei der seltenen Sonderform der lokalisierten AL-Amyloidose kommt es zur Deposition von Amyloid an einem bestimmten Ort – oftmals den oberen Atemwegen, den Augen, Weichteilgewebe oder Lymphknoten –, meist ohne dass eine monoklonale Gammopathie nachgewiesen werden kann (8). Diese Form der Amyloidose entwickelt sich fast nie zu einer systemischen Form und hat eine sehr gute Prognose. Therapeutisch sollte das «Amyloidom» entfernt werden und eine jährliche Nachkontrolle erfolgen, um ein lokales Rezidiv frühzeitig zu identifizieren und den seltenen Übergang in eine systemische Form nicht zu verpassen.

**Diagnostik**

Bei Patienten mit der Neudiagnose einer monoklonalen Gammopathie werden ein Screening auf das Vorliegen einer systemischen Amyloidose mit Bestimmung des NT-proBNP, des Proteins/Albumins im Urin sowie das aktive Erfragen von B-Symptomen und polyneuropathischen/autonomen Beschwerden empfohlen. Ebenso sollten bei Patienten, die sich mit amyloidostypischen Beschwerden präsentieren, eine Proteinelektrophorese sowie eine Immunfixation im Serum und Urin durchgeführt und die freien Leichtketten im Serum bestimmt werden. Liegen eine Gammopathie und der Verdacht auf eine systemische Amyloidose vor, ist es obligat, diese im Gewebe durch eine Biopsie zu beweisen. Am häufigsten wird dabei die Bauchfettbiopsie durchgeführt, die in der Regel unkompliziert möglich ist. Die Sensitivität dieser Untersuchung liegt für die AL-Amyloidose bei ca. 80% (9). Für andere Typen der systemischen Amyloidose ist sie jedoch weniger sensitiv (10). Alternativ können die kleinen Spei-

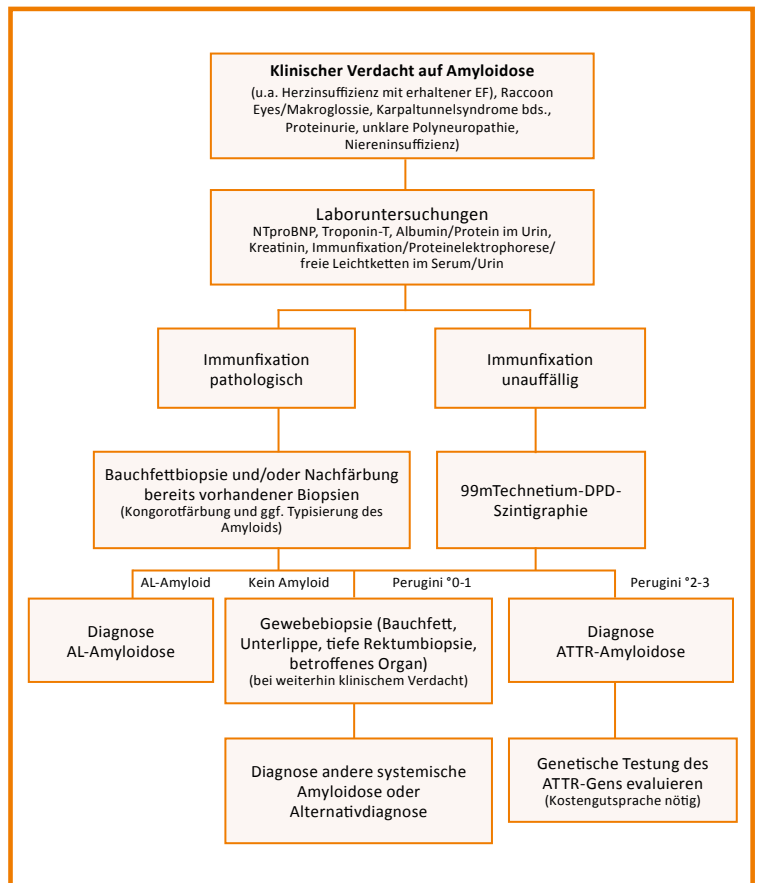


Abb. 1: Abklärungsalgorithmus bei Verdacht auf Amyloidose

cheldrüsen der Lippe, das Duodenum bzw. Rektum oder betroffene Organe (z.B. Herz) zur Diagnosefindung mittels Biopsie dienen (11). Auch kann es sich lohnen, bereits früher durchgeführte Biopsien (z.B. bei einer Gastroskopie/ Koloskopie) nachzufärben.

Ist Amyloid vorhanden, kann es mit der Kongorotfärbung nachgewiesen werden. Zur Typisierung bedarf es einer immunhistochemischen Analyse oder einer Massenspektrometrie, wobei Letzteres in der Schweiz aktuell kommerziell nicht verfügbar ist. Sollte der Befund anhand der Kongorotfärbung nicht konklusiv sein, ist es möglich, die Probe an ein Referenzzentrum (z.B. Amyloidosezentren Pavia in Italien oder Kiel in Deutschland) zu senden.

**ABSTRACT**

**AL amyloidosis – diagnostics and therapy**

The diagnosis and treatment of AL amyloidosis is challenging. The late recognition of the symptoms and disease is still a problem. Fortunately there are increasing evidence-based therapies improving the patients outcome. Care should be provided by an interdisciplinary team and treatment should be risk-adapted, taking into account organ manifestation, clonal characteristics and comorbidities. In addition to a rapid and deep response through plasma cell-directed therapy, supportive therapy of organ complications is part of the optimal treatment regime. In addition to the cautious risk-benefit assessment at initial diagnosis, regular re-evaluation of the response with possible therapy adjustment is recommended.

**Keywords:** AL amyloidosis; risk adapted therapy, plasmacell directed therapy

Bei Nachweis in der Kongorot-Färbung ist es unabhängig, das Amyloid zu typisieren (AL vs. ATTR vs. andere Formen), um Fehldiagnosen und -behandlungen zu vermeiden. So ist bei ca. 23% aller Patienten mit ATTR-Amyloidose eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) nachweisbar (12); die Behandlung der ATTR-Amyloidose ist jedoch grundsätzlich anders als die der AL-Amyloidose.

Ist die Diagnose einer systemischen AL-Amyloidose gesichert, sollten vor Einleitung der Therapie ein Assessment der involvierten Organe und eine Knochenmarkpunktion erfolgen. Neben einer Echokardiografie, die typischerweise eine Septumhypertrophie mit erhaltener LVEF und eine Verminderung des «Longitudinal-Peak-Strains» zeigt, gehörten dazu das erwähnte Screening auf eine Nierenschädigung mittels Bestimmung der Albuminurie/Proteinurie sowie eine neurologische Untersuchung durch einen Spezialisten – meist mit Durchführung einer Elektroneuromyographie (ENMG). Die Untersuchung des Knochenmarks sollte neben der Bestimmung des Infiltrationsgrads durch klonale Plasmazellen eine zytogenetische Untersuchung – insbesondere mit Frage nach t(11;14) – beinhalten (siehe Abb. 1).

### Prognose

Erfreulicherweise hat sich die Prognose der systemischen Amyloidose in den letzten Jahren durch bessere Therapieoptionen und frühere Diagnosestellung verbessert (13). Trotzdem bleiben in fortgeschrittenen Stadien die schlechte Verträglichkeit

der Chemo-/Immuntherapie und das geringe mediane Überleben eine Herausforderung für alle Behandler.

Neben dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, den zytogenetischen Veränderungen der klonalen Plasmazellen und der Höhe der betroffenen Leichtketten ist die kardiale Beteiligung ausschlaggebend, um eine Aussage über die Prognose der AL-Amyloidose bei einem Patienten treffen zu können. Die Prognose ist ungünstiger, je mehr Organe betroffen sind. Es gibt verschiedene validierte Prognose-Scores, die helfen, das individuelle Risiko abzuschätzen. Beim revidierten Mayo-klinik-Score werden das NT-proBNP, das Troponin und die Differenz der betroffenen zur nicht betroffenen Leichtkette berücksichtigt und eine Aussage über die mediane Überlebenschance getroffen (zwischen 5,8 und 94,1 Monate). Im Europäischen Staging-System fließen Troponin T und NT-proBNP in die Stratifizierung mit ein (10) (siehe Abb. 2).

### Therapie

Trotz ihrer in der Regel kleinen Plasmazellklongröße richten die Leichtketten durch die Amyloidablagerung häufig verheerende Organschäden an. Das Ziel der Therapie ist es, den Klon so rasch und so tief wie möglich zurückzudrängen, um die weitere Produktion der freien Leichtketten und Amyloidablagerungen zu verhindern. Sowohl das Organansprechen als auch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) hängen von der frühen

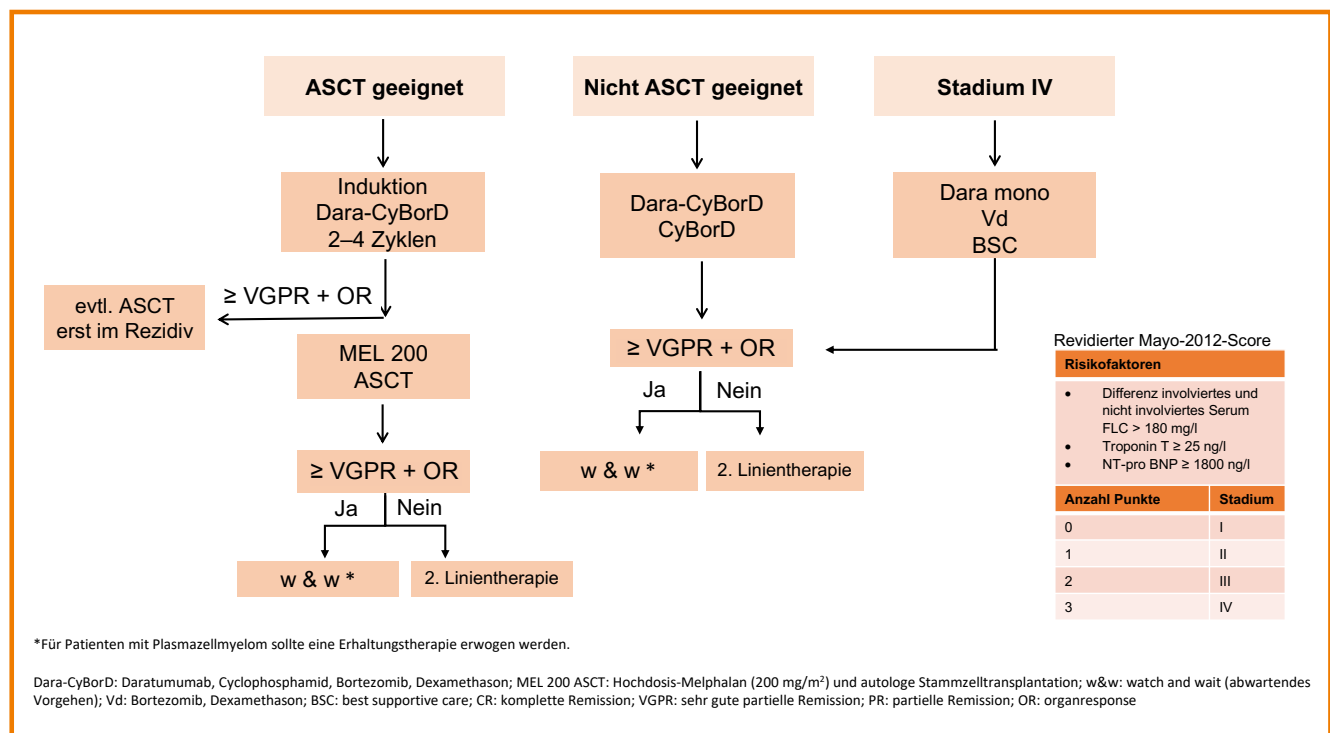


Abb. 2: Erstlinientherapie

und raschen Leichtkettenreduktion ab (14–16). Eine Therapie wird allen Patienten mit bestätigter systemischer AL-Amyloidose empfohlen. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung mit Beteiligung verschiedener Organsysteme ist eine interdisziplinäre Betreuung notwendig.

Eine der wichtigsten Entscheidungen bei der Auswahl der adäquaten Therapie ist die Frage, ob ein Patient für eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet ist oder nicht (siehe Abb. 2).

### **Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation**

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die ASCT sehr wirksam ist: Ca. 70% der Patienten sprechen sehr gut an ( $\geq$  VGPR), bei Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist das mediane Überleben mit  $> 15$  Jahren exzellent (17–19). In erfahrenen Zentren liegt die transplantationsassoziierte Mortalität durch verbesserte Patientenselektion unter fünf Prozent. Auch wenn der pathologische Plasmazellklon in der Regel empfindlich auf aktuelle Therapien ist, werden diese wegen des Organbefalls häufig nicht gut toleriert mit folglich hoher Morbidität und Mortalität. Es kommen nur etwa 20% der Patienten bei Erstdiagnose für eine ASCT infrage und stets gilt eine vorsichtige Nutzen-Risiko-Abwägung. Die kardiale Beteiligung ist hierbei der entscheidend beeinflussende Faktor für die Einschätzung der «frailty» und das Überleben. Dies spiegelt sich in den Stadieneinteilungen der AL-Amyloidose wider, aber auch in Empfehlungen zur Erhebung der Transplant-Eignung (20–24). International akzeptierte Auswahlkriterien berücksichtigen den kardialen Status (revidierte Mayo-Herzkriterien, NYHA-Stadium, Perikarderguss, Blutdruck, Troponin T), das Alter, den ECOG-Status und die Kreatinin-Clearance (25–27).

Die Patienten sollten so fit sein, dass eine volle Dosis hochdosiertes Melphalan ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) möglich ist, da eine Dosisreduktion mit einem schlechteren Outcome verbunden ist (17).

Eine Bortezomib-basierte Induktionstherapie sollte bei allen Patienten mit geplanter ASCT erwogen werden (28, 29). Bis dato stellte die Kombination aus Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason (CyBorD) den Standard hierfür dar (19, 30). Durch die Hinzunahme von Daratumumab (Dara-CyBorD) konnte in der ANDROMEDA-Studie eine hohe hämatologische Antwortrate ( $\geq$  VGPR in knapp 80% der Fälle) gesehen werden. Auch zeigten Patienten mit Nachweis einer  $t(11;14)$ , die auf CyBorD normalerweise weniger gut

ansprechen als Patienten ohne diese Aberration, eine tiefere und schnellere Therapieantwort (31, 32). Diese Quadrupeltherapie ist nun die Induktionstherapie der ersten Wahl – falls möglich und verfügbar (26, 33).

Die Therapie sollte an die Ausprägung der Organmanifestation, aber auch an die Geschwindigkeit und Tiefe der Therapieantwort angepasst werden. Im Gegensatz zur Behandlung des Myeloms sollte die Behandlung der AL-Amyloidose bei ungenügender hämatologischer Antwort früh (nach 2–3 Zyklen) angepasst werden.

Auch kann bei einem sehr guten frühen Ansprechen in der Induktionstherapie evaluiert werden, mit einer ASCT zu warten (34–36). Auf der anderen Seite kann sich der Zustand eines Patienten so verbessern, dass eine ASCT möglich wird.

### **Konventionelle Chemo-/Immuntherapie**

Bei Patienten, die sich nicht für eine ASCT eignen, wird ebenfalls eine Bortezomib-basierte Therapiekombination empfohlen. Den bisherigen Standard stellte eine Kombination von Bortezomib mit Cyclophosphamid und Dexamethason (CyBorD) oder eine Kombination mit Melphalan und Dexamethason (BMD) dar (37). Mit der ANDROMEDA-Studie ist nun die CD38-gerichtete Antikörpertherapie mit Daratumumab zum neuen Standard in der Erstlinientherapie zur Behandlung der AL-Amyloidose geworden in Kombination mit Cyclophosphamid und Bortezomib (31). Diese Dreifachtherapie ist in der Schweiz zur Erstlinientherapie der AL-Amyloidose bei Patienten mit Europäischem Stadium I–IIIa zugelassen und wird von der Krankenkassenversicherung entsprechend der Limitation auf der Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit vergütet.

Etwa 20% der Patienten weisen bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Stadium (Stadium IIIb) auf, wobei diese prognostisch äusserst ungünstige Gruppe (medianes OS 4,5 Monate) (38) eine grosse Herausforderung in der Behandlung und Betreuung darstellt. Eine rasche und tiefe Therapieantwort innerhalb eines Monats kann das Gesamtüberleben verbessern, sodass diese Patienten eine sehr schonende und trotzdem rasch wirksame Therapie benötigen (39). Leider gibt es zurzeit noch keine befriedigende Therapie, die das Outcome relevant verbessert. Eine subkutane Daratumumab-Applikation, welche eine rasche und tiefe Antwort induzieren kann, ist eine vielversprechende Therapieoption und wird aktuell in einer Phase-II-Studie in diesem Setting untersucht (NCT04131309). Die Empfehlung richtet sich nach Ausprägung und Verfügbarkeit der Therapien von schonender Bortezomib-basierter Therapie über

Daratumumab s.c. bis hin zu Best Supportive Care (BSC). Da Dexamethason zu Flüssigkeitsretention führen und Arrhythmien verschlechtern kann, werden bei fortgeschrittenem kardialen Befall tiefere Dosen gegeben (20 mg oder weniger).

Bei jungen Patienten mit isoliertem Organbefall kann eine Organtransplantation erwogen werden (40–44).

Um die Organfunktionen während der plasmazellgerichteten Therapie zu unterstützen bzw. aufrechtzuerhalten, ist eine supportive Therapie essenziell.

### Supportive Therapie

Die supportive Therapie spielt eine relevante Rolle in der Behandlung der AL-Amyloidose. Dabei liegt das Ziel in der Symptomkontrolle sowie der Verbesserung der Lebensqualität und der Organfunktionen. Die Therapie sollte multidisziplinär angegangen werden, basierend auf den prädominanten betroffenen Organen und Symptomen.

Eine der relevanten Massnahmen bei kardialen Befall ist die Vermeidung von Wasserretention und Hypotonie. Diuretika spielen hierbei eine wichtige Rolle, während Betablocker und ACE-Hemmer nicht gut toleriert werden und das Outcome verschlechtern können.

Patienten mit kardialer Amyloidose leiden häufig an Vorhofflimmern, sind aber auch gefährdet für höhergradige Rhythmusstörungen wie Arrhythmien (Kammertachykardie/-flimmern) oder pulslose elektrische Aktivität (PEA, Herzstillstand). Der Einsatz von implantierbaren Kardioverter-Defibril-

atoren ist allerdings umstritten und hat bis dato keinen Überlebensvorteil gezeigt (45).

Zur supportiven Therapie gehören auch antiinfektive Massnahmen wie die vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) empfohlenen Zusatzimpfungen bei Immunsuppression (u.a. Impfungen gegen COVID-19, Pneumokokken, Grippe). Auch sollte bei Hypogammaglobulinämie (IgG < 6g/l) und assoziierten Infekten eine Immunglobulinsubstitution erwogen werden. Weiter wird die VZV- und Pneumocystis-Pneumonie-Prophylaxe für fast alle Immuno-Chemotherapie-Schemata empfohlen.

Doxycyclin zeigte fibrillenstabilisierende Eigenschaften in transgenen Mäusen (46), die Wirksamkeit konnte aber in einer randomisierten kontrollierten Studie bei Patienten mit AL-Amyloidose nicht bestätigt werden (47).

### Erhaltungstherapie

Die Rolle der Erhaltungstherapie für Patienten mit AL-Amyloidose ist bisher ungenügend geklärt. Die Entscheidung wird oft individualisiert getroffen, in der Regel wird eine Erhaltungstherapie bei zugrunde liegendem Myelom gegeben, sofern die Patienten diese tolerieren.

### Therapieantwort

In der Erhebung der Therapieantwort wird bei der AL-Amyloidose zwischen hämatologischer und Organantwort unterschieden. Es sollte eine frühe und kontinuierliche Evaluation der Therapie erfolgen und bei ungenügendem Ansprechen (kein Erreichen einer partiellen Remission [PR] nach 2

Tabelle

Ansprechen	aCR	VGPR	PR	NR	Organprogression
<b>Hämatologisch</b>	negative Immunfixation im Serum und Urin, normale freie Leichtkettenratio	dFLC < 40 mg/l	dFLC > 50% Abnahme		
<b>Organe</b>					
Herz	Nadir NT-proBNP ≤ 400 ng/l	mehr als 60% Reduktion des NT-proBNP von der Baseline, Nadir > 400 ng/l	31–60% Reduktion des NT-proBNP von der Baseline	≤ 30% Reduktion des NT-proBNP von der Baseline	NT-proBNP Progression (> 30% und > 300 ng/l Anstieg) oder Troponin T Progression (≥ 33% Anstieg) oder EF Verschlechterung (≥ 10% Abnahme)
Niere	Nadir Proteinurie ≤ 200 mg/24h	mehr als 60% Reduktion der Proteinurie von der Baseline	31–60% Reduktion der Proteinurie von der Baseline	≤ 30% Reduktion der Proteinurie von der Baseline	50% Anstieg (auf mind. 1 g/24h) der Proteinurie oder 25% Verschlechterung des Kreatinin/eGFR
Leber	Nadir AP ≤ 2x untere Normgrenze	mehr als 60% Reduktion der AP von der Baseline	31–60% Reduktion der AP von der Baseline	≤ 30% Reduktion der AP von der Baseline	50% Anstieg der AP vom Nadir

aCR: komplette Remission nach Amyloidose-Kriterien; VGPR: sehr gute partielle Remission; PR: partielle Remission; NR: kein Ansprechen; NT-proBNP : N-terminales pro b-Typ natriuretisches Peptid; AP: Alkalische Phosphatase; dFLC: Differenz der betroffenen zur nicht betroffenen freien Leichtkette, EF: Ejektionsfraktion adaptiert nach (14, 56)

Zyklen oder VGPR nach 4 Zyklen, siehe Tab.) sollte diese geändert werden. Die hämatologische Antwort unterscheidet vier Antwortkategorien basierend auf der Veränderung der freien Leichtketten, der Serum- und Urin-Immundefixation. Die Qualität der Organantwort ist ausschliesslich von der Tiefe der hämatologischen Antwort abhängig und ist in der Regel verzögert. Je tiefer die hämatologische Antwort, desto besser das Outcome, eine VGPR (Gesamtüberleben 80–90% nach 3 Jahren) sollte das Minimalziel einer jeden Therapie sein (14) (siehe Tab.).

**Therapie bei refraktärer oder rezidivierter AL-Amyloidose (Abb. 3)**

Bei Patienten mit ungenügender Therapieantwort (ca. 30% der Patienten) sollte ein rascher Behandlungswechsel erfolgen. Schwieriger ist die Festlegung des Therapiestarts im Rezidiv. Es gibt keine validierten Kriterien zur Erhebung der hämatologischen Progression der AL-Amyloidose, auch bestehen Uneinigigkeiten betreffend Therapiestart bei Krankheitsprogress (48–50). Als gemeinsamer Konsens gilt jedoch, nicht bis zur Verschlechterung der Organfunktion zu warten, da es mit einem kürzeren Überleben assoziiert ist. Ein Behandlungsbeginn wird in der Regel bereits bei frühem, relativ tiefem Anstieg der freien Leichtketten (ca. 40% der Baseline-Werte) empfohlen (49, 51).

Ähnlich wie beim Myelom stellen sich unter anderem die Fragen, auf welche Substanzen die Erkrankung

refraktär war und wie lange die Remission anhielt. Eine Reexposition mit der vorgehenden Therapie kann bei einem Rezidiv nach mindestens 12–18 Monaten erwogen werden. Auch stellt sich die Frage nach der ASCT, sofern diese noch nicht erfolgt ist.

Aktuell haben viele Patienten in der Rezidivsituation noch kein Daratumumab erhalten, dies wird als Einzeltherapie oder in Kombination mit Bortezomib oder mit Lenalidomid empfohlen – sofern verfügbar. Der Einsatz von immunmodulierenden Substanzen wie Lenalidomid und Pomalidomid zeigte hämatologische Antworten von ca. 50% mit geringen CR-Raten (15%) (52, 53), dies ebenfalls als mögliche Therapieoptionen, ebenso der Proteasom-Inhibitor Ixazomib nach Vorexposition mit Bortezomib (54).

Patienten mit t(11;14) weisen eine hohe BCL-2-Aktivität auf, bisherige, vor allem retrospektive Daten zeigen bei diesen Patienten eine hohe CR/VGPR-Rate (ca. 80%) unter Venetoclax, einem BCL-2-Inhibitor (55).

Ein anderer Therapieansatz, nämlich der direkte Angriff der Amyloidablagerungen mittels monoklonaler Antikörper, wurde und wird weiter untersucht. Die CAEL-101-Studien, in denen ein Anti-AL-Amyloid-Antikörper in Kombination mit einem Bortezomib-basierten Therapieregime bei Patienten mit Stadium IIIa oder IIIb untersucht wird, werden im Frühling 2022 auch in der Schweiz geöffnet (NCT04512235, NCT04504825).

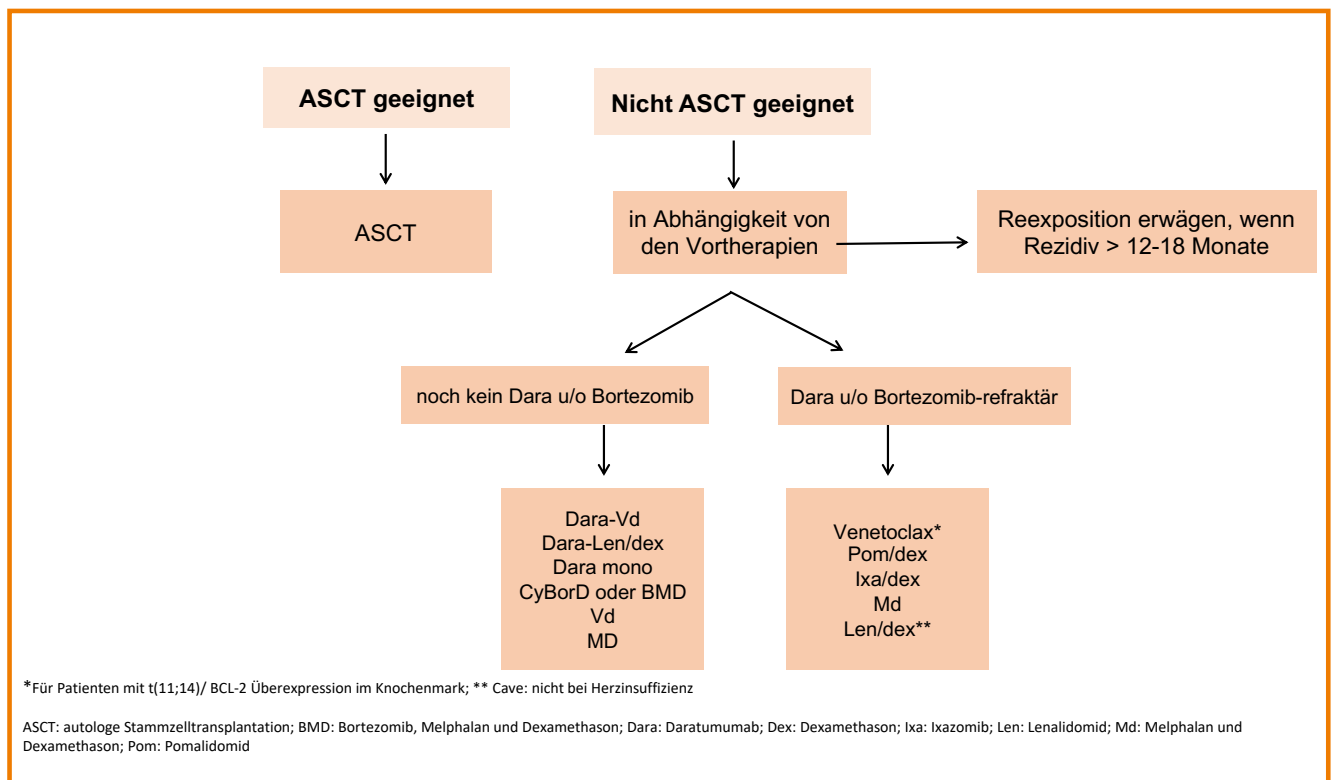


Abb. 3: Therapie bei refraktärer/ rezidivierter AL-Amyloidose

## Merkpunkte

- Die AL-Amyloidose ist eine seltene Erkrankung, bei der sich von klonalen Plasmazellen produzierte, falsch gefaltete Proteine im Gewebe ablagern und zu schweren Organfunktionsstörungen führen.
- Bei Neudiagnose einer Plasmazellerkrankung (z.B. MGUS) empfehlen wir ein Amyloidose-Screening mittels zielgerichteter Anamnese (Polyneuropathie? Herzinsuffizienzzeichen?) und Bestimmung des NT-proBNP, Troponins, Proteins im Urin.
- Nicht jede Amyloidose bei Plasmazellerkrankungen ist eine AL-Amyloidose. Es muss zwingend eine Typisierung des Amyloids erfolgen, um alternative Formen der systemischen Amyloidose auszuschliessen.
- Aktuelle Therapien sind plasmazellgerichtet und zielen darauf ab, die Produktion von neuem Amyloid zu verhindern. Bisher sind keine Therapien verfügbar, die bereits bestehendes Amyloid entfernen können.
- Das Therapieregime muss an den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten angepasst werden. Bei fitten Patienten ist die autologe Stammzelltransplantation nach Induktionsbehandlung mit Proteasom-Inhibitoren, Imiden und CD38-Antikörper (Daratumumab) die Therapie der Wahl.

## Zusammenfassung

Die Diagnose und Behandlung der AL-Amyloidose stellen eine Herausforderung dar. Trotz der weiterhin späten Erkennung der Symptome und Erkrankung gibt es erfreulicherweise zunehmend auch evidenzbasierte Therapien, die das Outcome der Patienten verbessern.

Die Betreuung sollte durch ein interdisziplinäres Team erfolgen und die Behandlung risikoadaptiert unter Berücksichtigung der Organmanifestation, der Kloneigenschaften und der Komorbiditäten sein. Neben einer schnellen und tiefen Antwort durch eine plasmazellgerichtete Therapie gehört eine supportive Therapie der Organkomplikationen zum optimalen Behandlungsregime. Auch wird neben der vorsichtigen Nutzen-Risiko-Abwägung bei Erstdiagnose eine regelmässige Reevaluation des Ansprechens mit allfälliger Therapieanpassung empfohlen. Das bisherige evidenzbasierte Wissen deckt nur einen kleinen Teil der Behandlung von Patienten mit AL-Amyloidose ab und einige Fragen sind noch offen – beispielsweise welche die beste Rezidivtherapie ist, welche Rolle die Erhaltungs-therapie spielt und ob Therapiekonzepte wie die amyloidgerichtete Antikörpertherapie in Zukunft eine alternative oder ergänzende Therapieoption darstellen werden.

**Dr. med. Rahel Schwotzer**  
Oberärztin meV Hämatologie  
E-Mail: rahel.schwotzer@usz.ch

**Dr. med. Nadia Djerbi**  
Oberärztin Hämatologie

**Dr. med. Friederike Vetter**  
Assistenzärztin Hämatologie

Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
8091 Zürich

### Interessenskonflikte:

RS hat Beiträge von Alnylam, Pfizer, SOBI, Janssen, Takeda, BMS erhalten, ND Beiträge von Celgene und AstraZeneca. FV hat keine Interessenskonflikte zu deklarieren.

### Referenzen

1. Vaxman I et al.: New developments in diagnosis, risk assessment and management in systemic amyloidosis. *Blood Rev.* 2020;40:100636.
2. Ravichandran S et al.: Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1567-1568.
3. Schwotzer R et al.: Expert recommendation from the Swiss Amyloidosis Network (SAN) for systemic AL-amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20364.
4. Palladini G et al.: Therapy and management of systemic AL (primary) amyloidosis. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(45-46):715-720.
5. Bochtler T et al.: Hyperdiploidy is less frequent in AL amyloidosis compared with monoclonal gammopathy of undetermined significance and inversely associated with translocation t(11;14). *Blood.* 2011;117(14):3809-3815.
6. Diomedea L et al.: Investigating heart-specific toxicity of amyloidogenic immunoglobulin light chains: A lesson from *C. elegans*. *Worm.* 2014;3(3):e965590.
7. Kyle RA et al.: Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1999;32(1):45-59.
8. Hamidi Asl K et al.: Organ-specific (localized) synthesis of Ig light chain amyloid. *J Immunol.* 1999;162(9):5556-5560.
9. Garcia Y et al.: Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Hum Pathol.* 2018;72:71-79.
10. Fine NM et al.: Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;113(10):1723-1727.
11. Lecadet A et al.: Minor salivary gland biopsy is more effective than normal appearing skin biopsy for amyloid detection in systemic amyloidosis: A prospective monocentric study. *Eur J Intern Med.* 2018;57:e20-e21.
12. Phull P et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid.* 2018;25(1):62-67.
13. Wechalekar AD et al.: Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016;387(10038):2641-2654.
14. Palladini G 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.* 2012;30(36):4541-4549.
15. Manwani R et al.: A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019;134(25):2271-2280.
16. Muchtar E et al.: Refining amyloid complete hematological response: Quantitative serum free light chains superior to ratio. *Am J Hematol.* 2020;95(11):1280-1287.
17. Santhorawala V et al.: Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience. *Blood.* 2015;126(20):2345-2347.
18. Santhorawala V et al.: Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. *Blood.* 2007;110(10):3561-3563.
19. Sidiqi MH et al.: Stem Cell Transplantation for Light Chain Amyloidosis: Decreased Early Mortality Over Time. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1323-1329.
20. Dispenzieri A et al.: Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3751-3757.
21. Lillness B et al.: Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood.* 2019;133(3):215-223.
22. Kumar S et al.: Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989-995.
23. Palladini G et al.: A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014;124(15):2325-2332.
24. Palladini G et al.: Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica.* 2014;99(4):743-750.
25. Palladini G et al.: Management of AL amyloidosis in 2020. *Blood.* 2020;136(23):2620-2627.
26. Muchtar E et al.: Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(6):1546-1577.
27. Onkopedia Leitlinien: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@guideline/html/index.html>
28. Gertz MA et al.: Stem Cell Mobilization and Autologous Transplant for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020;34(6):1133-1144.
29. Cornell RF et al.: Bortezomib-Based Induction Is Associated with Superior Outcomes in Light Chain Amyloidosis Patients Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Plasma Cell Burden. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(3):264.e1-264.e7.

30. Afrough A et al.: Impact of Induction Therapy on the Outcome of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(11):2197-2203.
31. Kastritis E et al.: Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):46-58.
32. Palladini G et al.: Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136(1):71-80.
33. Palladini G et al.: How I Treat AL Amyloidosis [published online ahead of print, 2021 Sep 13]. *Blood.* 2021;blood.2020008737.
34. Abdallah N et al.: Outcomes with early vs. deferred stem cell transplantation in light chain amyloidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(7):1297-1304.
35. Basset M et al.: Sequential response-driven bortezomib-based therapy followed by autologous stem cell transplant in AL amyloidosis. *Blood Adv.* 2020;4(17):4175-4179.
36. Manwani R et al.: Deferred autologous doi:10.1182/blood-2020-140708stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2018;8(11):101. Published 2018 Nov 5.
37. Kastritis E et al.: A Randomized Phase III Trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) Versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for Untreated Patients with AL Amyloidosis. *Blood.* 2016;128(22):646.
38. Palladini G et al.: First Glimpse on Real-World Efficacy Outcomes for 2000 Patients with Systemic Light Chain Amyloidosis in Europe: A Retrospective Observational Multicenter Study By the European Myeloma Network. *Blood.* 2020;136(Supplement 1).
39. Manwani R et al.: Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis. *Haematologica.* 2018;103(4):e165-e168.
40. Angel-Korman A et al.: Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int.* 2019;95(2):405-411.
41. Grogan M et al.: Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. *World J Transplant.* 2016;6(2):380-388.
42. Lacy MQ et al.: Autologous stem cell transplant after heart transplant for light chain (AL) amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(8):823-829.
43. Dubrey SW et al.: Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23(10):1142-1153.
44. Gillmore JD et al.: Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2006;107(3):1227-1229.
45. Lin G et al.: Implantable cardioverter defibrillators in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24(7):793-798.
46. Unbenannt.
47. Shen KN et al.: Doxycycline Combined With Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Chemotherapy for Newly Diagnosed Cardiac Light-Chain Amyloidosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022;145(1):8-17.
48. Milani P et al.: Attitudes about when and how to treat patients with AL amyloidosis: an international survey. *Amyloid.* 2017;24(4):213-216.
49. Hwa YL et al.: Delineation of the timing of second-line therapy post-autologous stem cell transplant in patients with AL amyloidosis. *Blood.* 2017;130(13):1578-1584.
50. Sanchorawala V. Delay treatment of AL amyloidosis at relapse until symptomatic: devil is in the details. *Blood Adv.* 2019;3(2):216-218.
51. Palladini G et al.: Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood.* 2018;131(5):525-532.
52. Mahmood S et al.: Lenalidomide and dexamethasone for systemic AL amyloidosis following prior treatment with thalidomide or bortezomib regimens. *Br J Haematol.* 2014;166(6):842-848.
53. Milani P et al.: Pomalidomide and dexamethasone grant rapid hematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid.* 2020;27(4):231-236.
54. Dispenzieri A et al.: A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. *Leukemia.* 2022;36(1):225-235.
55. Premkumar VJ et al.: Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J.* 2021;11(1):10.
56. Muchtar E et al.: Depth of organ response in AL amyloidosis is associated with improved survival: new proposed organ response criteria. *Amyloid.* 2019;26(sup1):101-102.