BEWUSSTSEIN FÜR AMYLOIDOSE

Für Patienten und deren Betreuer, einschließlich Ärzten, Krankenschwestern und Medizinstudenten



3. Ausgabe

Veröffentlicht im Oktober 2026.

Diese Broschüre wurde unter Anleitung von Amyloidosis Support Groups erstellt. Besonderer Dank gilt den Doktorinnen und Doktoren Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Anita D'Souza, Morie Gertz, Steven M. Greenberg, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Heather Landau, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Ahmad Masri, Mathew Maurer, Joshua Mitchell, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Nitasha Sarswat, Sascha Alexander Tuchman, Marcus Anthony Urey, Joban Vaishnav, 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. Sie ist nicht als medizinische Beratung gedacht. Alle Entscheidungen bezüglich der medizinischen Versorgung sollten mit einem qualifizierten, praktizierenden Arzt besprochen werden.

Illustrationsgrafik © 2013–2026, Fairman Studios, LLC.

Titelbild: Amyloidose tritt häufig bei Personen mittleren und höheren Alters auf, aber auch bei Patienten in den Dreißigern oder Vierzigern und gelegentlich sogar jünger.

INHALTSVERZEICHNIS

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

1. KURZER ÜBERBLICK

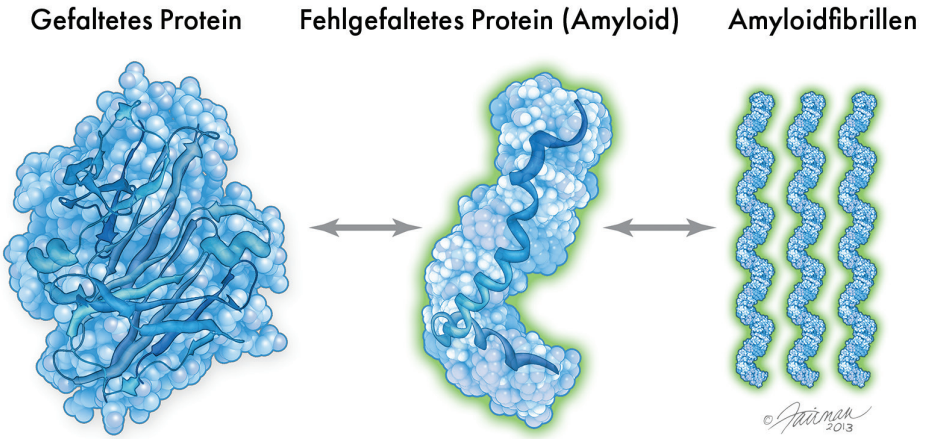
Alle normalen Proteine in unserem Körper sind biologisch abbaubar und recycelbar. Amyloidose ist eine Krankheit, bei der abnormale Proteine sich falsch falten und Fibrillen bilden, die gegen den Abbau resistent sind. Die Amyloid-Proteinfibrillen lagern sich ab und sammeln sich im Körpergewebe an. Wenn 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. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmtes Organ betroffen ist, hängt von dem zugrunde liegenden Protein ab, das sich fehlfaltet. Abhängig von den betroffenen Organen haben die Patienten einige der folgenden Symptome: unerklärlichen Gewichtsverlust, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, schaumigen Urin, Herzklopfen, Schwellungen (im Bauch, an den Knöcheln und Beinen), leichte Blutergüsse, Karpaltunnelsyndrom, Lendenwirbelsäulenstenose, Sehnenrisse 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 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 fehlgefaltet werden, beeinträchtigt dies die Funktionsfähigkeit unseres Körpers, und im Laufe 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 überhaupt nicht in der Lage, die Proteine abzubauen und zu entsorgen. Fehler bei der Proteinproduktion und -verarbeitung (Proteostase genannt) sind mit vielen Krankheiten verbunden.





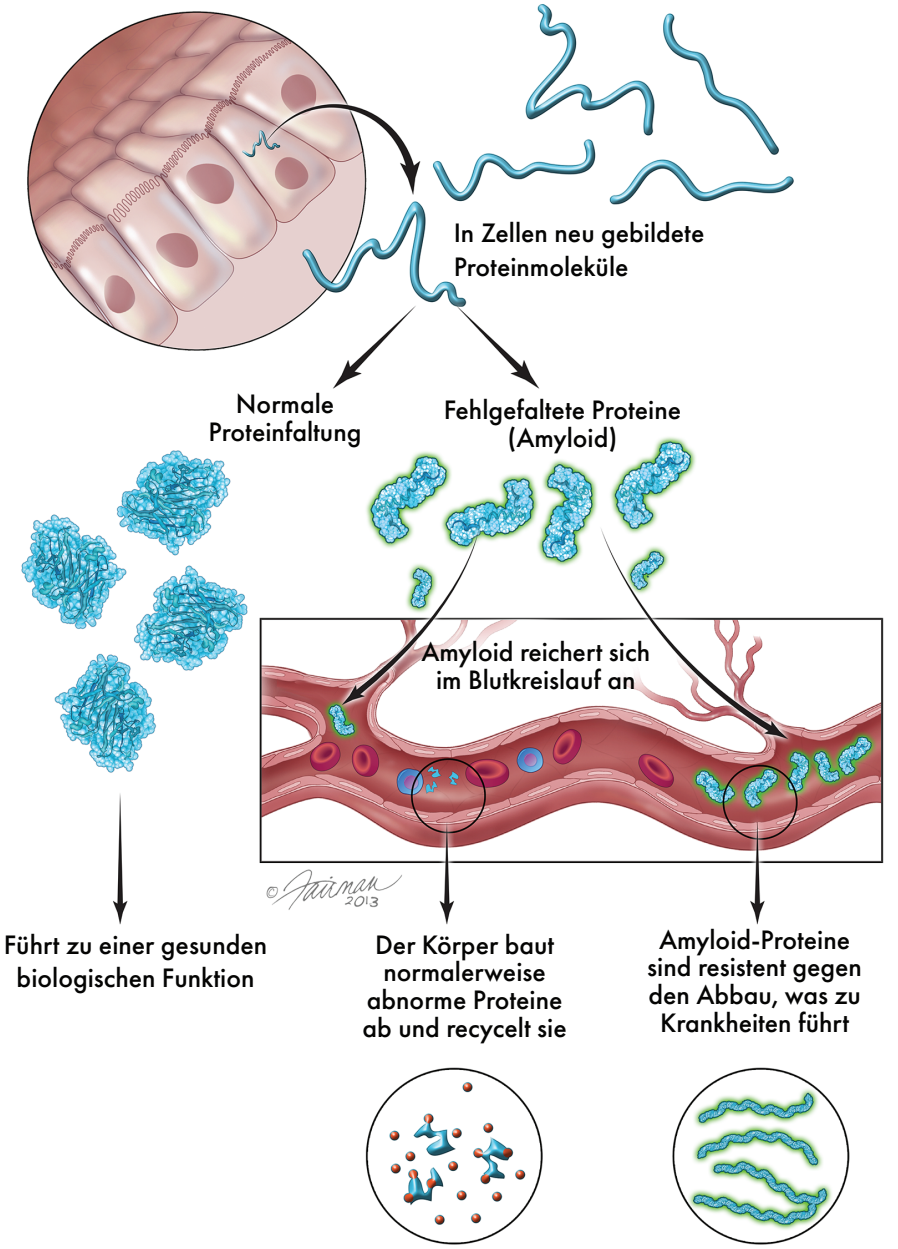
Rasterelektronen-mikroskopische Ansicht von Amyloidfibrillen

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.

Im Großen und Ganzen ist die Amyloidose eine Klasse in einer wachsenden Liste von Protein-Fehlfaltungsstörungen. Während es viele verschiedene Typen von Amyloidose gibt, nehmen die fehlgefalteten Proteine, Amyloid genannt, in allen Fällen eine bestimmte Form an, die es dem Körper erschwert, sie abzubauen. 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 sind 42 verschiedene Proteine identifiziert worden, deren Fehlfaltung mit einer Amyloidose in Verbindung gebracht wird. Die wichtigsten Formen 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 vermutet. Beispielsweise liegt die Inzidenz von AL-Amyloidose weltweit bei etwa 74.000 pro Jahr, wobei 4.000 Personen allein in Nordamerika diagnostiziert werden. Dies entspricht etwa 1/5 der Inzidenz des multiplen Myeloms und einer



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

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 kongestiver Herzinsuffizienz bei älteren Menschen aus. Dennoch wird die Diagnose oft übersehen. Da Amyloidose in der Vergangenheit als sehr seltene Krankheit angesehen wurde, erwarten Medizinstudenten und Ärzte möglicherweise nicht, sie 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 entsprechenden 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).

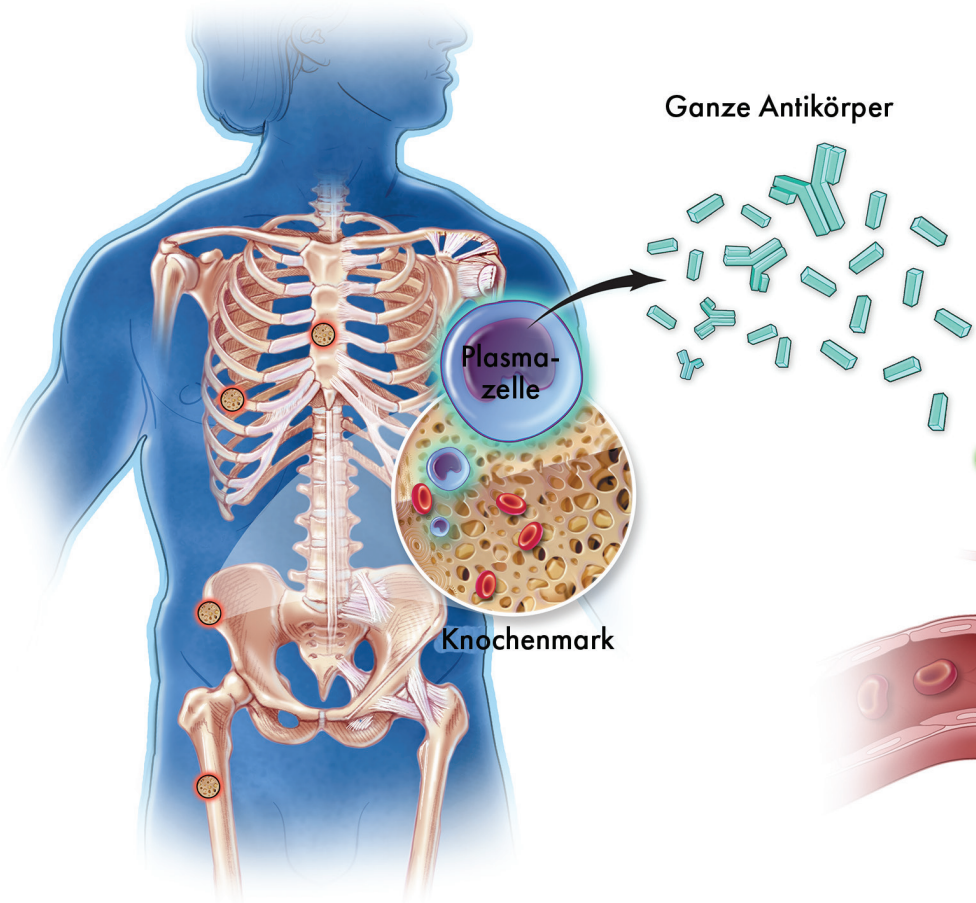
3. TYPEN DER AMYLOIDOSE

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 am häufigsten 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 Typen der Amyloidose können nach dem beteiligten Vorläuferprotein klassifiziert werden. Wie in Tabelle 1 (gegenüberliegende Seite) zu sehen ist, wird ein praktisches 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.

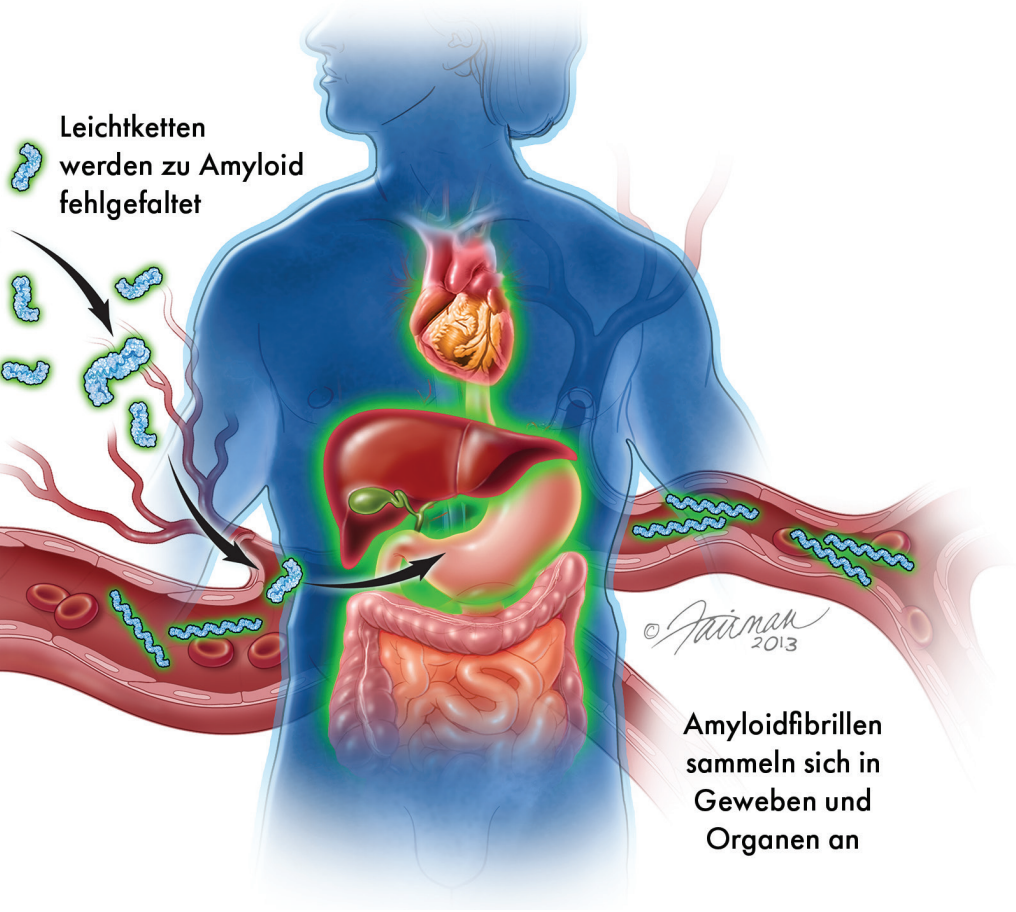
TYP	QUELLE VON AMYLOID (Vorläuferprotein)	SYNDROM
AL, AH, ALH	**Plasmazellen im Knochenmark** (Immunglobulin-Leicht- oder Schwerketten oder beide)	Die primäre Form der Amyloidose, ähnlich wie das multiple Myelom, betrifft die Nieren, das Herz, die Leber, den Magen-Darm-Trakt und die Nerven.
AA	**Zirkulierendes Entzündungsprotein** (Serum-Amyloid A)	Sekundär zu chronischen Entzündungs- und Infektionskrankheiten, die die Nieren und die Leber betreffen.
ALECT2	**Weiße Blutkörperchen** (Chemotaktischer Leukozytenfaktor 2)	Besonders häufig in einigen ethnischen Gruppen; betrifft die Nieren und Leber.
$A\beta_2M$	**Zirkulierendes Serumprotein** (β_2-Mikroglobulin)	Dialysebedingt, betrifft die Gelenke und Sehnen.
ATTR	**Mutiertes und Wildtyp-Protein, das in der Leber produziert wird** (Transthyretin)	**ATTRv:** Kann erblich bedingt sein und umfasst über 130 Mutationen, die das Nervensystem, den Magen-Darm-Trakt und das Herz sowie in seltenen Fällen die Nieren betreffen. Die Mutation 122I/V142I betrifft 4 % der Schwarze Amerikaner und verursacht Herzerkrankungen. **ATTRwt:** Eine nicht erbliche Form, die als Wildtyp bezeichnet wird, ist häufiger und 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, dialysebedingter und lokalisierter 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 häufig als ATTRv oder „Variante ATTR" bezeichnet, findet sich jedoch auch unter den Bezeichnungen hATTR (hereditäre TTR) oder ATTRm (mutierte TTR). 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.

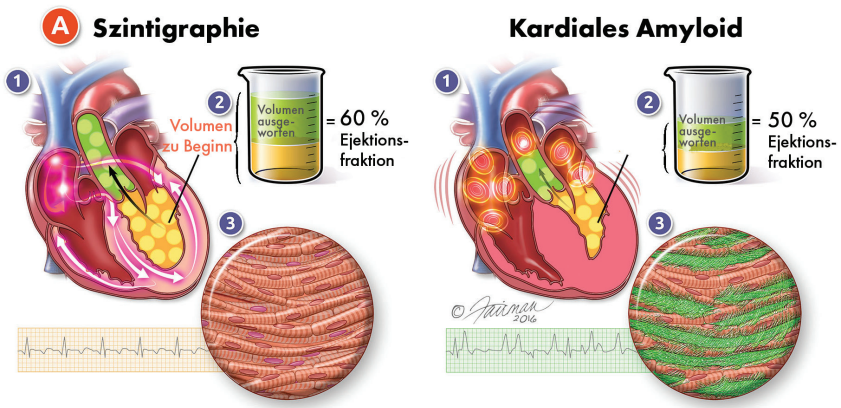
Die weltweit am häufigsten untersuchte TTR-Mutation wird als Val30Met bezeichnet. Sie verursacht Nervenschäden und kann mitunter auch zu Herzproblemen führen. Eine weitere häufige

Mutation in den Vereinigten Staaten ist Thr60Ala, die eine Verdickung des Herzmuskels und Nervenverletzungen verursacht und am häufigsten bei Personen irischer Abstammung auftritt, insbesondere in der Appalachenregion der USA. Während die Transthyretin-vermittelte Amyloidose (ATTRv) in Familien fast aller ethnischen Zugehörigkeiten auftritt, gibt es eine TTR-Variante, V122I/V142I, die besonders häufig bei Menschen afroamerikanischer und afrokaribischer Bevölkerungsgruppen vorkommt. Es wird geschätzt, dass 3–4 % der Schwarzen Amerikaner 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 Schwarzen Amerikanern auftraten (25 % aller Fälle von Amyloidose in dieser Population). Es ist wichtig, dass Ärzte dies als mögliche Ursache für kongestive Herzinsuffizienz bei Schwarzen Amerikanern 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 der indigenen Bevölkerung Amerikas, bei Mexikanern und Angehörigen der First Nations auf. Sie 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 („Andere Typen von Amyloidose“) aufgeführten 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 war ALECT2 verglichen mit AL (86 %), AA (7 %) und ATTR (1,4 %) der dritthäufigste gefundene Typ (2,5 %).

Aβ_2M-Amyloidose

Aβ_2M-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 Typen 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-α-Kette; nicht zu verwechseln mit dem häufigen Herzproblem Vorhofflimmern, das auch häufig als „A-Fib“ bezeichnet wird); AApoAI (von Apolipoprotein AI); ALys (von Lysozym) und AGel (von Gelsolin).
Auch wenn die ATTRwt 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.

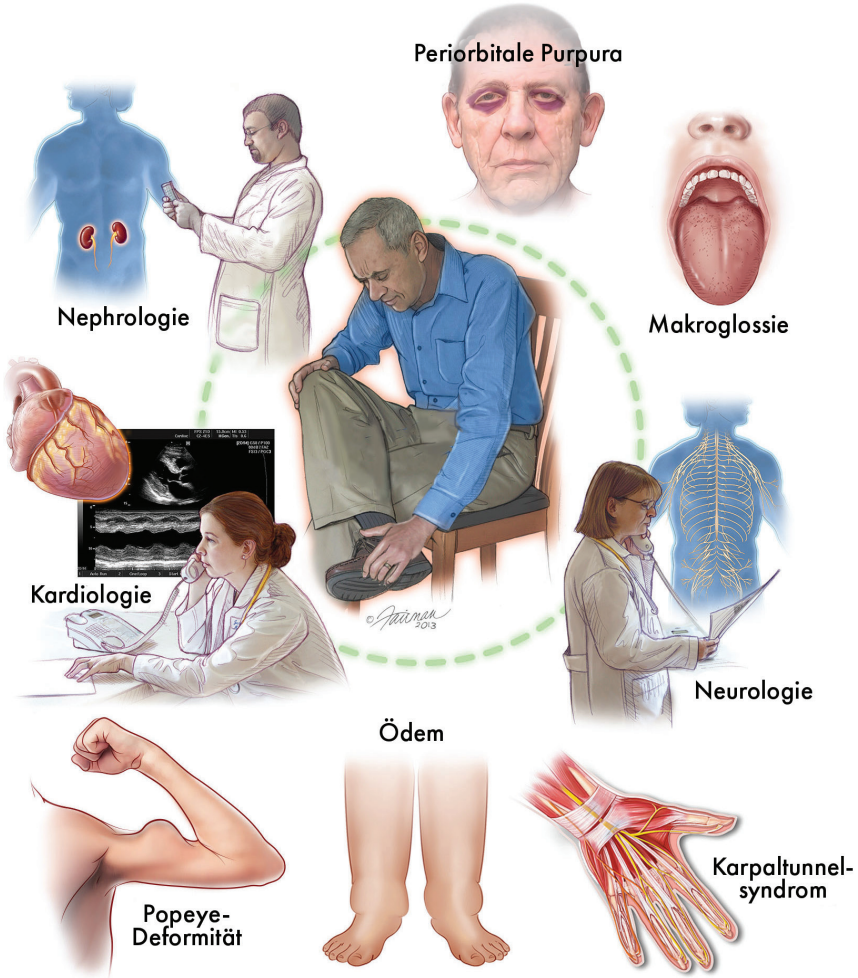
Andere nicht-systemische Typen von Amyloidose sind mit Hormonproteinen, Alterung oder bestimmten Bereichen des Körpers verbunden. Ein besonderer Fall der lokalisierten Amyloidose ist die zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA). Obwohl ihre Ursache noch unbekannt ist, kann CAA bei einigen Personen erblich 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. Ihre 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 Dreißigern oder Vierzigern 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 verursachen. 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 charakteristische 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 denken nicht daran). Es ist nicht selten, dass eine betroffene Person über einen Zeitraum von mehreren Monaten oder sogar Jahren mehrere Ärzte aufsucht, bevor eine Amyloidose als mögliche Diagnose in Betracht gezogen wird. Einige Patienten entwickeln ein Organversagen, bevor eine richtige Diagnose gestellt wird. Mit Ausnahme der ATTR-Amyloidose, die das Herz betrifft und mit einer speziellen bildgebenden Untersuchung diagnostiziert werden kann, auf die später in dieser Broschüre ausführlich eingegangen wird, wird eine Amyloidose immer durch eine Biopsie bestätigt. 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 Magen-Darm-Trakt (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*

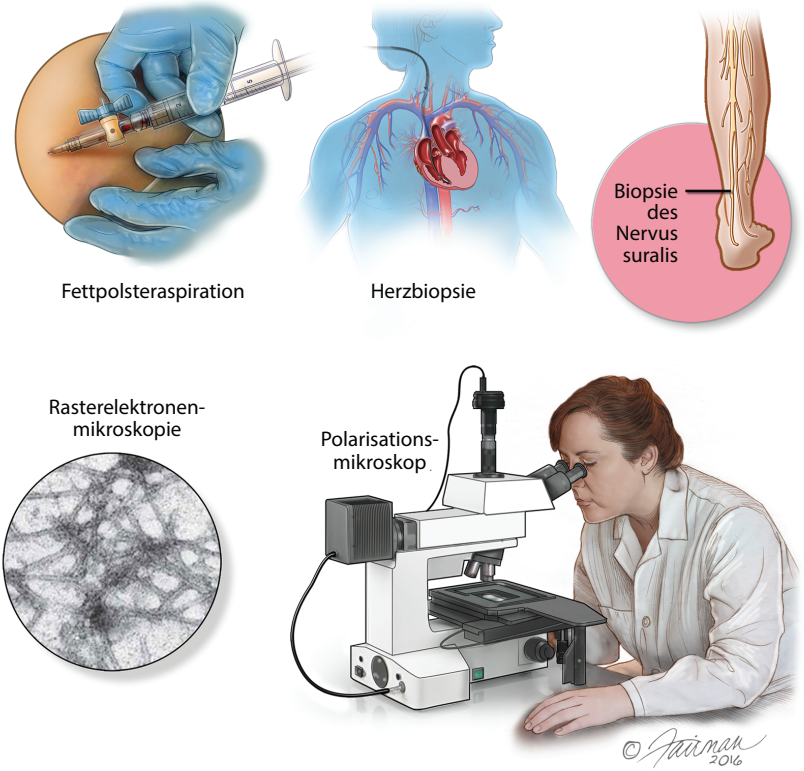
ist, oft verbunden mit normalem oder niedrigem Blutdruck; oder unerklärliche Herzinsuffizienz. Diese Befunde deuten auf eine Herzbeteiligung hin.

3. *Vergrößerte Leber (Hepatomegalie) ohne Alkoholkonsum oder andere Erklärung, oft mit abnormalen 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 beim Aufstehen (autonome Neuropathie). Diese Symptome könnten auf eine Nervenbeteiligung hindeuten.*

Tests auf Amyloidose

Sobald der Verdacht auf eine Amyloidose besteht, sind eine frühzeitige Erkennung und eine genaue Beurteilung für die Patienten unerlässlich, damit sie von den vielen Therapien profitieren können, die heute verfügbar sind (siehe nächster Abschnitt). Blut- und Urinuntersuchungen können Hinweise auf die Diagnose liefern. Die Diagnose muss jedoch entweder durch eine Gewebebiopsie oder durch eine spezielle Art von CT-Scan (nuklearmedizinische Szintigraphie) des Herzens bei Patienten mit Verdacht auf eine kardiale ATTR-Amyloidose bestätigt werden. Bei einer kardialen Beteiligung muss eine AL-Amyloidose durch bestimmte Blut- und Urinuntersuchungen ausgeschlossen werden.

Wenn Verdacht auf eine AL-Amyloidose besteht oder durch eine Blut- und Urinuntersuchung nicht ausgeschlossen werden konnte, gilt die Kongorot-Färbung einer Gewebeprobe aus einer Fettgewebeaspiration und einer Knochenmarkbiopsie als Goldstandard für den Nachweis von Amyloidablagerungen.



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

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 sie eine rosa Farbe, wenn sie mit Kongorot gefärbt und unter einem Standardmikroskop betrachtet wird, und ein charakteristisches apfelgrünes Aussehen, wenn sie mit einem Polarisationsmikroskop betrachtet wird.
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.

Bei 98 % der Patienten mit AL-Amyloidose zeigt 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) überproportional erhöhte Werte des einen oder anderen Typs. Dieser Test ist oft einer der frühesten Tests, die durchgeführt werden. 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 eine Person eine solche Mutation hat, dann besteht bei ihren Kindern jeweils eine 50%ige Chance, diese zu erben. Es sollte betont werden, dass das Vorhandensein einer genetischen Mutation nicht garantiert, dass eine Person eine Amyloidose entwickelt. Es ist zudem 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 Aufklärungsarbeit, 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 genetischen Berater 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. $A\beta_2M$-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 an einer kongestiven Herzinsuffizienz leidet und bei der im Echokardiogramm eine erhöhte Wanddicke ohne Hypertonie festgestellt wurde, wäre eine primäre Überlegung die Wildtyp-ATTR-Amyloidose (ATTRwt).

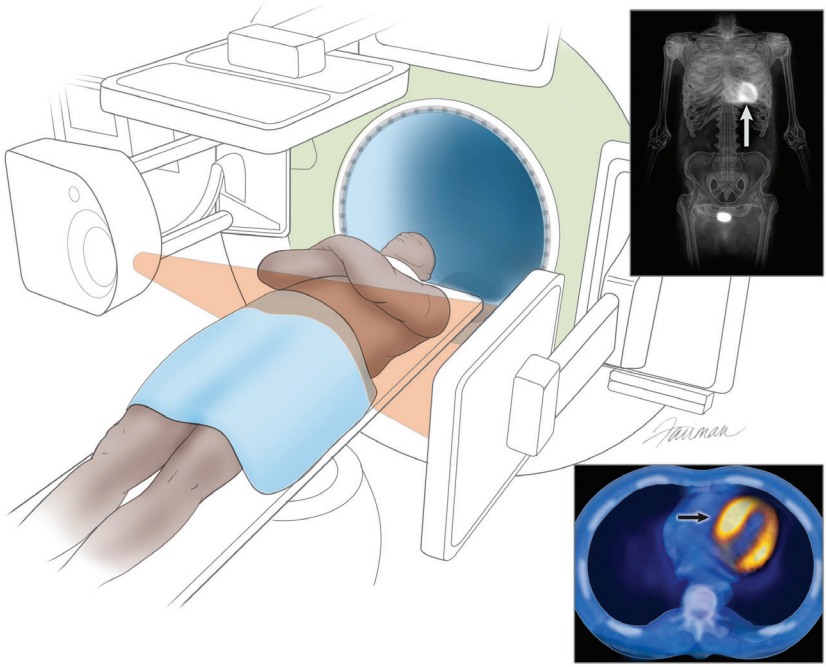
Unterdessen versprechen die jüngsten Fortschritte auf dem Gebiet der Proteomik, die präzise Diagnose von Amyloidose zu revolutionieren. Proteomik umfasst die Untersuchung der gesamten Sammlung von Proteinen in einem Organismus oder einer Umgebung. Im Gegensatz zu standardmäßigen immunchemischen

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 seziert und in kleinere Bestandteile von Proteinmolekülen (Peptide genannt) zerlegt. Anschließend werden die Peptide mit einem als „Flüssigkeitschromatographie-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%iger 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.

Wie bereits erwähnt, gibt es 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 Typen von Amyloidose wie AL oder Apolipoprotein gelegentlich zu einem positiven nuklearmedizinischen Scan führen können, ebenso wie

andere technische Probleme, z. B. der Blutpool. 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.

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



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.

5. BEHANDLUNGEN

Einige Ärzte glaubten, dass für einen Patienten mit Amyloidose nichts getan werden könnte. Das ist schlichtweg falsch, 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 des Typs 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) Behandlung der Symptome, um das Wohlbefinden des Patienten zu fördern, die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit zu verbessern und das Überleben zu verlängern

(2) Reduzieren oder Stabilisieren des Amyloidproteins, um eine weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern

In einigen 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 Typ 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 derzeit in klinischen Studien erprobt

wird, besteht darin, Amyloidablagerungen direkt anzugreifen, entweder durch experimentelle Immunstrategien oder durch Destabilisierung der Amyloidfibrillen, damit sie vom Körper leichter aufgelöst werden können. Amyloidose-Experten können dabei helfen, die jeweils am besten geeigneten Behandlungen für den Einzelfall zu beurteilen und mögliche Nebenwirkungen zu überprüfen.

AL-Amyloidose

Bei AL-Amyloidose (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. Bei frühzeitiger Diagnose und entsprechender Behandlung können viele Patienten jahrzehntelang mit einer guten Lebensqualität leben. Das Ziel der Behandlung ist es, die Menge der von den Plasmazellen produzierten abnormalen Leichtketten-Antikörperproteine zu reduzieren.

Früher wurden 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. Diese und andere Medikamente wurden zur Behandlung des multiplen Myeloms (einer Krebserkrankung der Plasmazellen) eingesetzt. Da eine Chemotherapie Nebenwirkungen verursachen kann, wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Infektionen und extreme Müdigkeit, wurden die Dosierung(en) und/oder die Verabreichungsintervalle des Medikaments/der Medikamente häufig angepasst oder zugunsten neuerer Medikamente und Behandlungen abgesetzt.

Die derzeit bevorzugte Erstlinientherapie, die kürzlich von der FDA zugelassen wurde, ist eine Kombination aus Daratumumab (Darzalex-Faspro), Bortezomib (Velcade), Cyclophosphamid (Cytoxan) und Dexamethason (Decadron). Daratumumab zielt auf das CD38-Molekül auf den Plasmazellen ab. Neuere Antikörper, die auf unterschiedliche Weise auf Plasmazellen abzielen, werden zur Therapie des multiplen

Myeloms und anderer Bluterkrankungen entwickelt, und es ist wahrscheinlich, dass sie schließlich auch gegen AL-Amyloidose getestet werden. Am Ende dieses Abschnitts haben wir einen QR-Code eingefügt, den Sie scannen können, um einige der Therapien einzusehen, die bei AL zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Textes eingesetzt werden. Viele davon werden derzeit in klinischen Prüfungen und Studien mit Patienten mit AL-Amyloidose erprobt.

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).

Diese sogenannten „Depleter“ sind ein experimenteller Therapieansatz, der derzeit 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.

Neuere Immuntherapien umfassen bispezifische Antikörper und die Therapie mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zelltherapie). Bispezifische Antikörper sind eine Klasse von Antikörpern, die zwei verschiedene Moleküle erkennen können, von denen eines CD3 ist, ein Protein, das auf T-Zellen exprimiert wird. Das andere Zielmolekül ist häufig ein auf Plasmazellen exprimiertes Protein, wie BCMA, GPRC5D oder FCRH5. Es gibt derzeit mehrere bispezifische Antikörper, die für das multiple Myelom zugelassen sind und auch bei AL-Amyloidose eingesetzt werden können. Dazu gehören Teclistamab (BCMA x CD3), Elranatamab (BCMA x CD3), Linvoseltamab (BCMA x CD3), Talquetamab (GPRC5D x CD3). Die CAR-T-Zelltherapie ist eine neuere Behandlungsform, bei der T-Zellen von Patienten entnommen und dann gentechnisch so verändert werden, dass sie einen neuen Rezeptor exprimieren, der Moleküle wie BCMA auf Plasmazellen erkennen kann. Zwei gegen BCMA gerichtete CAR-T-Zelltherapien sind derzeit bei multiplem Myelom zugelassen, nämlich Ide-Cel und Cilta-Cel, und wurden bei AL-Amyloidose eingesetzt. Es gibt laufende klinische

Studien, in denen bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien bei AL-Amyloidose untersucht werden.

Bei sorgfältig ausgewählten Patienten hat sich eine sehr hochdosierte Chemotherapie (intravenöses Melphalan) in Kombination mit einer Stammzelltransplantation als wirksam erwiesen. 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. Die andere Art der Stammzelltransplantation, eine „allogene 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 Behandlungsschema, insbesondere diejenigen mit fortgeschrittenen Herzproblemen oder signifikanter autonomer Dysfunktion.

Eine Übersicht der derzeit eingesetzten und/oder in klinischen Studien untersuchten Therapien (zugelassene und experimentelle Behandlungen), kann durch Scannen des folgenden QR-Codes heruntergeladen werden:

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 abnormale 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. Wenn hauptsächlich das Herz betroffen ist, wird die Erkrankung als ATTR-CM bezeichnet; sind vorwiegend die Nerven betroffen, spricht man von ATTR-PN. Ohne Intervention liegt die Überlebensrate je nach spezifischer Mutation zwischen 5 und 15 Jahren ab dem Einsetzen der Krankheitssymptome.

Da der Großteil des Transthyretin-Proteins in der Leber produziert wird, war seit vielen Jahren 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 Spenderlebern. In jüngster Zeit ist eine Lebertransplantation in den Vereinigten Staaten und vielen anderen Ländern keine übliche Behandlung mehr, da zugelassene therapeutische Behandlungen verfügbar sind und neue Medikamente in der Entwicklung sind.

Diese neueren Behandlungen konzentrieren sich auf zwei allgemeine Methoden, um zu verhindern, dass sich Amyloidablagerungen aus dem fehlgefalteten TTR-Protein bilden. Eine Medikamentenklasse reduziert die Menge an TTR, die von der Leber produziert wird (Gen-Silencer), 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-Silencer, die derzeit von der FDA zur Behandlung zugelassen sind, sind Vutrisiran (Amvuttra) und Eplontersen (Wainua). 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). Dieses Medikament verhindert, dass sich die mutierte TTR fehlfaltet und zu Amyloid wird. Der zweite Stabilisator, der von der FDA zugelassen wurde, war Acoramidis (Attruby). Ein weiterer Stabilisator, der potenziell off-label verwendet werden kann, ist Diflunisal (Dolobid). 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 Antikörper-behandlungen untersucht, die direkt auf die im Körper angesammelten Amyloidablagerungen abzielen können. Die Wirkstoffe, die häufig als Depleter bezeichnet werden, befinden sich derzeit in klinischen Studien. Indem man auf diese Weise auf die Amyloidablagerungen abzielt, kann das eigene Immunsystem sie möglicherweise effektiver identifizieren, destabilisieren und entfernen.

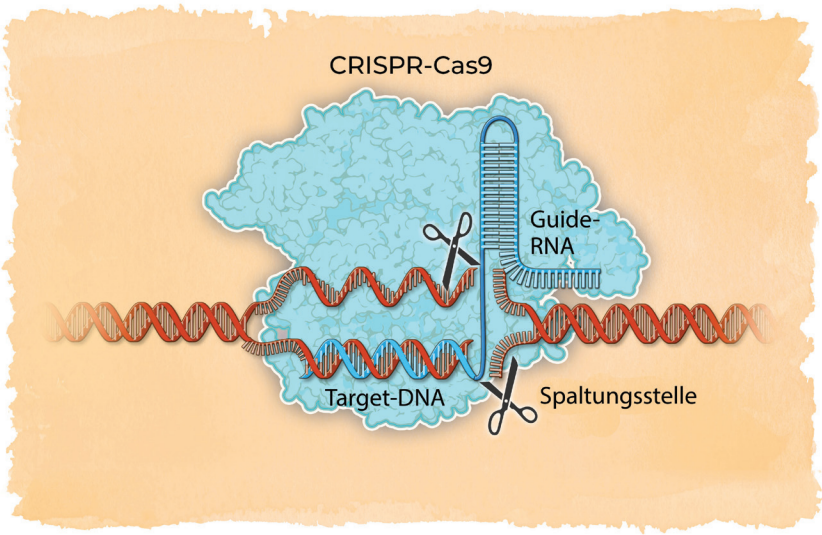
ATTRwt (Wildtyp-Amyloidose)

(Früher „senile systemische oder altersbedingte Amyloidose“)

Bei der Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt), die häufig als ATTR-CM bezeichnet wird, ist das Herz am stärksten betroffen. Die Prognose hängt in der Regel davon ab, wie stark das Herz des Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose betroffen ist.

Die aktuellen von der FDA zugelassenen Behandlungen in den USA sind die beiden Stabilisatoren Tafamidis (Vyndamax) und Acoramidis (Attruby) und der Gen-Silencer Vutrisiran (Amvuttra). Diese Behandlungen wurden im vorherigen Abschnitt zu ATTRv ausführlicher erläutert. In einigen der schwierigeren Fälle, wenn der Patient strenge Kriterien erfüllt, kann eine Herztransplantation in Betracht gezogen werden.

Eine weitere klinische Studie für sowohl ATTRv als auch ATTRwt ist CRISPR. Da einige Formen der Amyloidose das Ergebnis einer Mutation auf einem Gen sind, das Teil der DNA eines Menschen ist, könnte man sich fragen, ob es eine Möglichkeit gibt, direkt auf das Gen selbst abzuzielen oder es zu verändern, um das Problem zu



Geneditierung für ATTR-Amyloidose derzeit in klinischen Studien

beheben. Theoretisch könnte dies Vorteile gegenüber einigen der zuvor besprochenen Behandlungsansätze haben. Während die „Gen-Silencer“ 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 Stabilisatoren, die auf das Protein selbst abzielen) kontinuierlich angewendet werden, um wirksam zu sein. Wenn die DNA selbst jedoch dauerhaft bearbeitet würde, sodass mRNA für ein bestimmtes Gen überhaupt nicht mehr hergestellt werden könnte, wäre es nicht notwendig, kontinuierlich auf nachgelagerte TTR-mRNA oder Protein abzuzielen. 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 mögliche Langzeitwirkung zu untersuchen, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse verursachen könnte.

Eine Übersicht der derzeit eingesetzten Therapien (zugelassene und experimentelle Behandlungen), kann durch Scannen des folgenden QR-Codes heruntergeladen werden:

$A\beta_2M$-Amyloidose

Bei $A\beta_2M$-Amyloidose (oder dialysebedingter Amyloidose) gilt eine Nierentransplantation als die beste therapeutische Option zur Kontrolle der Symptome. 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. Bei der zerebralen Amyloid-Angiopathie (CAA), die das Gehirn betrifft, besteht der übliche Behandlungsansatz darin, einen hohen Blutdruck, auch Hypertonie genannt, konsequent zu behandeln und alle Medikamente, die die Blutgerinnung hemmen, wie Blutverdünner oder Aspirin, sorgfältig daraufhin zu überprüfen, ob ihr Nutzen das Blutungsrisiko überwiegt. Es gibt auch Behandlungen, die dazu beitragen können, die Symptome der CAA zu lindern, wie z. B. Medikamente, die helfen, das Gedächtnis zu verbessern oder die vorübergehenden neurologischen Episoden zu behandeln, die bei einigen Patienten mit CAA auftreten. Es gibt noch keine Medikamente, für die nachgewiesen wurde, dass sie das Fortschreiten der CAA verlangsamen.

Behandlung der Symptome von Amyloidose

Es ist von entscheidender Bedeutung, nicht nur die Ursachen der Amyloidose, sondern auch die Symptome der Krankheit zu behandeln. Dadurch werden die Lebensqualität und eine hohe Lebenserwartung des Patienten gewährleistet.

Normale, alltägliche Aktivitäten können durchgeführt werden, wenn Betroffene dazu in der Lage sind. Wenn jedoch Müdigkeit oder Atemnot auftritt, kann es notwendig sein, sich auszuruhen. Betroffene sollten sich nicht über das vom Arzt empfohlene Maß hinaus anstrengen.

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. Manchmal benötigen Patienten, die zuvor unter hohem Blutdruck litten, keine blutdrucksenkenden Medikamente mehr, da der Blutdruck aus verschiedenen Gründen zu niedrig werden kann. Patienten mit sehr niedrigem Blutdruck benötigen möglicherweise Medikamente, um ihren Blutdruck zu erhöhen und Schwindelgefühl oder Benommenheit vorzubeugen.

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. Bis sich zeigt, ob diese Besserung eintritt, können Medikamente zur Schmerzlinderung eingesetzt werden. Diese können 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 die Nerven, die keine Schmerzsignale weiterleiten, und blockieren die Nerven, die Schmerzsignale weiterleiten. Bei der Behandlung der Symptome ist es oft hilfreich, Spezialisten (Kardiologen oder Nephrologen) hinzuzuziehen, die mit Amyloidose vertraut sind. Weitere hilfreiche Maßnahmen sind Physio- oder Ergotherapie, um während der Behandlung die Kraft und Funktionsfähigkeit zu erhalten oder wiederzuerlangen. Lymptherapeuten, die auf die Behandlung von Flüssigkeitsansammlungen in den Beinen oder anderen Geweben spezialisiert sind, können ebenfalls eine wertvolle Unterstützung sein. In schweren Fällen wird auch eine Organtransplantation als Option in Betracht gezogen.

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 Einwilligungserklärung. 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 der Unterstützung durch medizinisches Fachpersonal und andere Betroffene werden Sie mit Ihrer Krankheit nicht allein gelassen.

6. WICHTIGE AMYLOIDOSE-ZENTREN

Wir sind uns bewusst, dass es verschiedene Gründe gibt, warum manche Patienten ihren Wohnsitz nicht verlassen können, um sich behandeln zu lassen oder eine Zweitmeinung einzuholen. Es stehen viele qualifizierte Ärzte zur Verfügung, die Sie bei der Diagnose und Behandlung von Amyloidose unterstützen können. Sie werden als Patient nicht allein gelassen. In den Vereinigten Staaten kontaktieren Sie bitte die Amyloidosis Support Groups, um Hilfe und Anleitung zu erhalten. Bitte senden Sie eine E-Mail an Info@AmyloidosisSupport.org.

Die International Society of Amyloidosis stellt ein Verzeichnis der Amyloidose-Zentren zur Verfügung. Die Website ist https://www.isaamyloidosis.org/. Wenn Sie ein Amyloidosezentrum vertreten, aber nicht im Verzeichnis der ISA aufgeführt sind, oder wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an info@isaamyloidosis.org.

Wenn Sie ein Patient oder Betreuer sind und kein Zentrum in Ihrer Nähe finden können, senden Sie bitte eine E-Mail an info@AmyloidosisSupport.org, um weitere Informationen zu erhalten.

Das Amyloidosis Research Consortium hat uns das folgende Tool zur Verfügung gestellt, um Behandlungszentren und klinische Studien zu finden, für die Patienten geeignet sein könnten. Bitte scannen Sie den QR-Code für weitere Informationen. https://directory.isaamyloidosis.org/provider-directory-list/

7. INTERNETQUELLEN

Weitere Informationen, einschließlich lokaler und virtueller Selbsthilfegruppen, finden Sie unter:

Amyloidosis Support Groups

AmyloidoseSupport.org

Weitere hilfreiche Ressourcen sind:

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosealliance.org
- Amyloidosis Army
  amyloidosisarmy.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  mm713.org//asb/
- Amyloidosis Support Groups
  amyloidosesupport.org
- Amyloid Support Group UK
  amyloidosisuk.org
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
  facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.org

Diese Ressource wurde ermöglicht durch eine großzügige Förderung von

The Chip Miller Amyloidosis Foundation



chipmiller.org

und diese Diagnostika- und Therapeutika-Unternehmen:





















Der Inhalt dieser Broschüre wurde nicht durch unsere Sponsoren beeinflusst.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com