

AL-AMYLOIDOSE UND DAS MYELOM



In Zusammenarbeit mit
Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Hermine Agis



Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrte Patientinnen und Patienten!

Diese Broschüre richtet sich im Besonderen an alle Menschen mit einem MGUS, Smoldering Myelom, Morbus Waldenström oder einem niedrig malignen Lymphom mit Paraprotein-Produktion noch ohne Notwendigkeit einer Therapie, aber auch an jene PatientInnen, bei denen ein behandlungspflichtiges Multiples Myelom diagnostiziert wurde.

Wir möchten Ihnen in dieser Broschüre einerseits die Früherkennung einer Leichtketten-Amyloidose (AL) näherbringen, indem wir die – leider nicht sehr typischen – Symptome einer AL beschreiben. Es werden auch die Parameter aufgelistet, die für die Früherkennung wichtig sind. Darüber hinaus möchten wir die Wichtigkeit der Früherkennung unterstreichen: Die frühe Diagnose einer AL kann lebensrettend sein! Auch der Therapie-Erfolg und die Nebenwirkungen, die im Rahmen der Behandlung auftreten können, werden durch eine frühe Diagnose substantiell beeinflusst. Der Verdacht, dass eine AL vorliegt oder im Entstehen ist, kann mit ein paar wenigen und einfachen Tests aus Blut und Spontanharn überprüft werden. Diese Tests sollten bei jeder Kontroll-Untersuchung und auch bei jeder Neu-diagnose erhoben werden. Diese Informationsbroschüre dient außerdem dazu die Aufmerksamkeit zu steigern und darauf hinzuweisen, dass auch bei PatientInnen mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom zusätzlich eine Leichtketten-Amyloidose vorliegen kann. Diese sollte ebenfalls erfasst werden um die Therapie entsprechend anzupassen und damit schwere Nebenwirkungen zu minimieren. Für Fragen und Anliegen zu diesem Thema stehe ich Ihnen mit meinem Team sehr gerne zur Verfügung. Auf der letzten Seite haben wir die Amyloidose-Zentren und Anlaufstellen in Österreich für Sie zusammengestellt.

Mit herzlichen Grüßen, Ihre

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Hermine Agis

Leiterin des Amyloidose-Zentrums der Medizinischen Universität Wien,
Programmdirektorin für Multiples Myelom der Medizinischen Universität Wien



Inhalt

Wie und warum entsteht eine Amyloidose?	4
Welche Arten von Amyloidosen gibt es?	4
Was charakterisiert eine AL-Amyloidose?	5
Wie hängen AL-Amyloidose, MGUS und Multiples Myelom zusammen?	6
Symptome einer AL-Amyloidose	9
Warum ist die Früherkennung bei AL-Amyloidose so wichtig?	11
Screening und Marker einer AL-Amyloidose	12
Der direkte Weg zur Abklärung einer AL-Amyloidose.....	13
Interdisziplinäre Diagnose der AL-Amyloidose.....	16
Myelom-Therapie bei Amyloidose	17
Spezifische Therapie der AL-Amyloidose	18
Neue therapeutische Targets und Entwicklungen.....	19
Fragen und Antworten.....	21
Zusammenfassung – Drei Knöpfe für Ihr Taschentuch.....	23
Glossar	24
Amyloidose-Zentren und Anlaufstellen in Österreich	26

IMPRESSUM & DANKSAGUNG

Herausgeber: Multiples Myelom Selbsthilfe Österreich
ZVR: 653996886 **Text:** Mag.^a Ulrike Posch, SCIENCEWRITING



Verantwortlich für den Inhalt: Multiples Myelom Selbsthilfe Österreich und Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Hermine Agis, Innere Medizin I, Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, AKH Wien, Programmdirektorin für Multiples Myelom Medizinische Universität Wien

Diese Broschüre basiert auf Videomitschnitten der ehrenamtlichen Vorträge „Das Myelom im Gespräch - AL-AMYLOIDOSE und das MYELOM - 10.11.2021“ und „POST-ASH 10.2.2022 – Neue zugelassene Therapien und zukünftige Perspektiven in der Behandlung von AL-AMYLOIDOSEN“. Beide Videos sind auf unserer Website <http://www.multiplesmyelom.at/> abrufbar.

Unsere Selbsthilfegruppe „Multiples Myelom Selbsthilfe Österreich“ bedankt sich herzlich bei Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Hermine Agis für die Erlaubnis, alle Informationen aus ihren Vorträgen, die für unsere Myelom- und AL-Amyloidose-PatientInnen so aufschlussreich sind, für diese Broschüre verwenden zu dürfen.

August 2022

Wie und warum entsteht eine Amyloidose?

Der Begriff „Amyloidose“ bezeichnet Erkrankungen, die durch systemische oder lokale Ablagerungen von falsch aufgebauten Eiweißen (= Proteinen) in verschiedenen Organen und Geweben des Körpers entstehen.

Gesunde Eiweiße sind im Blut löslich und erlangen ihre Funktionalität üblicherweise erst mit ihrer korrekten dreidimensionalen Faltung. Falsch oder nicht gefaltete, fadenförmige Eiweiße lagern sich bei einer Amyloidose zu Fibrillen zusammen und können sich untereinander zu dicken, unlöslichen Platten verbinden (sogenanntes: Amyloid bzw. Amyloidplaques), die sich irreversibel an verschiedene Gewebe und Organe anheften. Diese Ablagerungen können – je nach Art und Ausprägung der Erkrankung – die Organ-Architektur und Funktion, z.B. die des Herzens, derart stark beeinträchtigen, dass die betroffenen PatientInnen daran versterben.

Welche Arten von Amyloidosen gibt es?

Amyloidose ist ein Sammelbegriff für eine Reihe seltener Erkrankungen, die von verschiedenen fehlgebildeten Proteinen ausgehen und unterschiedliche Organe betreffen. Bislang wurden 36 verschiedene Amyloid-bildende Proteine im menschlichen Körper identifiziert.

Die genaue Bestimmung der zugrundeliegenden Proteine ist für die erfolgreiche Behandlung sehr wichtig, dauert mitunter einige Zeit und erfordert meistens eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachbereiche.

Es gibt systemische und lokalisierte Amyloidosen. Außerdem unterscheidet man erworbene von vererbten Formen.

Die Einteilung der Amyloidosen basiert auf der Herkunft des falsch gefalteten Eiweißes. Bei der AL-Amyloidose steht beispielsweise das „A“ für „Amyloidose“ und das „L“ für das krankheitsauslösende „Leichtketten“-Protein. Die AL-Amyloidose ist also eine Leichtketten-Amyloidose, deren falsch aufgebaute Eiweiße von Antikörper-produzierenden Abwehrzellen (= B-Zellen, auch: Plasmazellen) abstammen. Als häufigste und bösartigste von allen Amyloidosen kann die AL-Amyloidose, wenn sie zu spät erkannt wird, rasch zum Tod führen.

In seltenen Fällen können auch Lymphome (z.B. Morbus Waldenström) ein falsch aufgebautes, funktionsloses Immunglobulin (sogenanntes: Paraprotein) produzieren und eine AL-Amyloidose auslösen.

Andere Amyloidosen betreffen z.B. folgende Eiweiße

- Fibrinogen bei der AFib-Amyloidose
- Serum Amyloid A bei AA-Amyloidosen, oder
- Transthyretin bei der ATTR-Amyloidose

Einer AL-AMYLOIDOSE liegt IMMER

- 1. eine Plasmazell-Erkrankung UND**
- 2. ein Paraprotein (freie Leichtketten)**

zugrunde.

Was charakterisiert eine AL-Amyloidose?

Bei der AL-Amyloidose stammen die krankheitsauslösenden Eiweiße von veränderten (kranken) Plasmazellen im Knochenmark.

Es handelt sich dabei um Paraproteine (meist: freie Leichtketten), die sich im Blut zu unlöslichen Fibrillen zusammenfügen und plattenartig übereinander schichten. Die Ablagerung von Amyloid-Platten an Geweben und Organen schädigt deren Funktion und führt im Laufe der Zeit zu teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen. Am häufigsten von der AL-Amyloidose betroffen sind lebenswichtige Organe wie die Nieren, das Herz und die Leber. (Abb. 1. Seite 6)

AL-Amyloidose

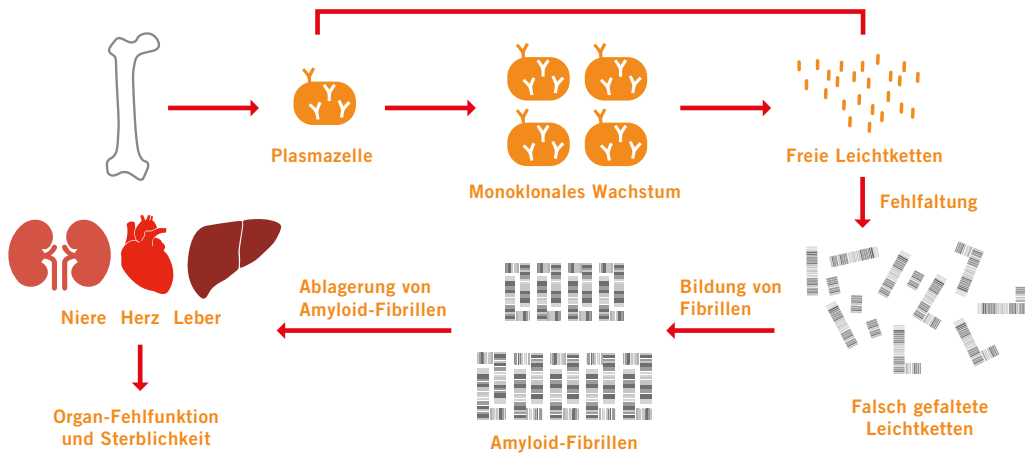


Abb. 1. Pathogenese der AL-Amyloidose (nach: American Society of Hematology)

Da die Organschädigung bei AL-Amyloidose individuell unterschiedlich und schleichend erfolgt, ist die **Früherkennung** besonders wichtig.

Wie hängen AL-Amyloidose, MGUS und Multiples Myelom zusammen?

Die **AL-Amyloidose entsteht, ebenso wie die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), das smoldering Myelom (SMM) und das Multiple Myelom (MM) durch veränderte Plasmazell-Klone im Knochenmark.**

Der Übergang von MGUS (prämaligne Stufe) zu einem aktiven Multiplen Myelom (maligne Erkrankung) passiert – wie bei allen Tumorerkrankungen – indem ein veränderter Plasmazell-Klon es schafft aus der Kontrolle des gesunden Zellwachstums auszubrechen und in ein unkontrolliertes Wachstum überzugehen. Seine ebenfalls unkontrolliert wachsenden Tochterzellen schädigen nicht nur das Organ, aus dem sie stammen, sondern auch andere Organe.

Diese Definition gilt nicht nur für das Multiple Myelom, sondern auch für alle anderen Krebsarten, wie z.B. Brustkrebs, Darmkrebs oder Prostatakrebs, die stets durch unkontrolliertes Zellwachstum charakterisiert sind. Im Gegensatz dazu ist die AL-

Amyloidose keine Krebserkrankung, da die Organschädigung der AL-Amyloidose nicht durch unkontrolliertes Zellwachstum entsteht.

Auch eine bestehende MGUS-Erkrankung kann eine AL-Amyloidose auslösen, wenn veränderte Plasmazellen fehlerhafte, fadenförmige Eiweiße produzieren, die sich in verschiedenen Organen ablagern.

Bis zu 30% aller PatientInnen mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom haben bereits asymptomatische Amyloid-Ablagerungen in ihren Organen. Bei den meisten AL-Amyloidose-PatientInnen betreffen diese Amyloid-Ablagerungen das Herz, die Nieren oder die Leber und bedrohen damit lebenswichtige Organe. (Abb. 2. Seite 8)

ACHTUNG: Die Menge an gebildetem Paraprotein spielt für den Verlauf einer AL-Amyloidose eine untergeordnete Rolle. Ausschlaggebend für den Schweregrad der Erkrankung ist nicht die Höhe der Paraprotein-Spiegel, sondern wie fehlerhaft das Paraprotein gebildet ist und wie lange es sich unbemerkt in den Organen ablagert.

Daher sollte auch niedrigen Paraprotein-Spiegeln und geringen Mengen fehlerhaft gebauter Eiweiße immer Beachtung geschenkt werden.

WICHTIG:

- Jedes MGUS kann eine therapiepflichtige Amyloidose auslösen!
- Amyloid-Ablagerungen können auch bei minimalen Paraprotein-Spiegeln passieren.
- Ausschlaggebend ist nicht die Höhe der Paraprotein-Spiegel, sondern die Fehlerhaftigkeit des Paraproteins.

AL-AMYLOIDOSE & MYELOM

AL-Amyloidose und Myelom entstehen beide durch **Anomalien der Plasmazellen im Knochenmark.**



Ein Myelom **ist eine Art von Krebs**, die AL-Amyloidose **jedoch nicht.**

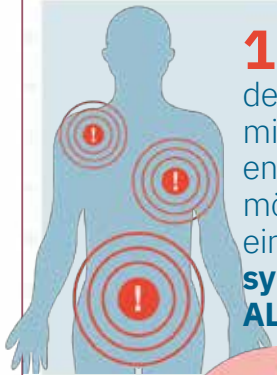
Bis zu **30 %** der Patienten mit einem neu diagnostizierten Myelom haben **asymptomatische Ablagerungen von Amyloidproteinen in ihren Organen.**



8 % der Patienten mit AL-Amyloidose weisen möglicherweise auch die typischen „CRAB“-Symptome eines Myeloms auf.

- C** ERHÖHTE KALZIUM-SPIEGEL
- R** NIEREN-INSUFFIZIENZ
- A** ANÄMIE
- B** KNOCHEN-LÄSIONEN/-SCHMERZEN

12–15 % der Patienten mit einem Myelom entwickeln möglicherweise eine **symptomatische AL-Amyloidose.**



Viele der Behandlungsmöglichkeiten bei Myelom und AL-Amyloidose **sind gleich.**



IMPROVE
LIVES

Symptome einer AL-Amyloidose

Es gibt wenige typische und viele unspezifische körperliche Anzeichen/Beschwerden, die mit einer AL-Amyloidose einhergehen. Zu den seltenen, aber sehr typischen Anzeichen für eine AL-Amyloidose gehören:

- Einblutungen in die Augenlider (blaue Flecken aufgrund brüchig gewordener, sehr kleiner Gefäße) und
- Schwellungen oder eine vollständige Vergrößerung der Zunge (Makroglossie)

In der Frühphase der AL-Amyloidose kann sich noch eine Vielzahl anderer Symptome bemerkbar machen, die sich von Patient/in zu Patient/in unterscheiden und auch andere Ursachen haben können, weshalb sie für die Diagnose einer AL-Amyloidose nicht ausreichen.

Die **unspezifischen Symptome** einer AL-Amyloidose variieren mit der Lokalisation der Amyloid-Ablagerungen im Körper und können daher verschiedene Organe, wie z.B. das Herz oder ganze Organsysteme, wie z.B. den Magen-Darm-Trakt oder die ableitenden Harnwege betreffen.

Dementsprechend reichen die Beschwerden von Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fatigue, Kurzatmigkeit, Absinken des Blutdrucks, Knöchel- und Unterschenkel-Ödemen bei kardialen (das Herz betreffenden) Amyloidosen über Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Verstopfung bei Amyloid-Ablagerungen im Magen-Darm-Trakt oder ebenfalls Müdigkeit, geschwollene Unterschenkel, Augenlidödeme und stark schäumendem Harn bei Nierenbeteiligung. Auch das autonome Nervensystem, die Haut und Weichteile, wie z.B. die Zunge, Milz, Leber oder Lymphknoten können betroffen sein und Taubheitsgefühle, Kollapsneigung, Hauteinblutungen, Hauttumore und Schwellungen der Weichteile auslösen. (Abb. 3. Seite 10)

Abb. 2. AL-Amyloidose & Myelom (Quelle: Myeloma Patients Europe)

SYMPTOMATIK DER AL-AMYLOIDOSE

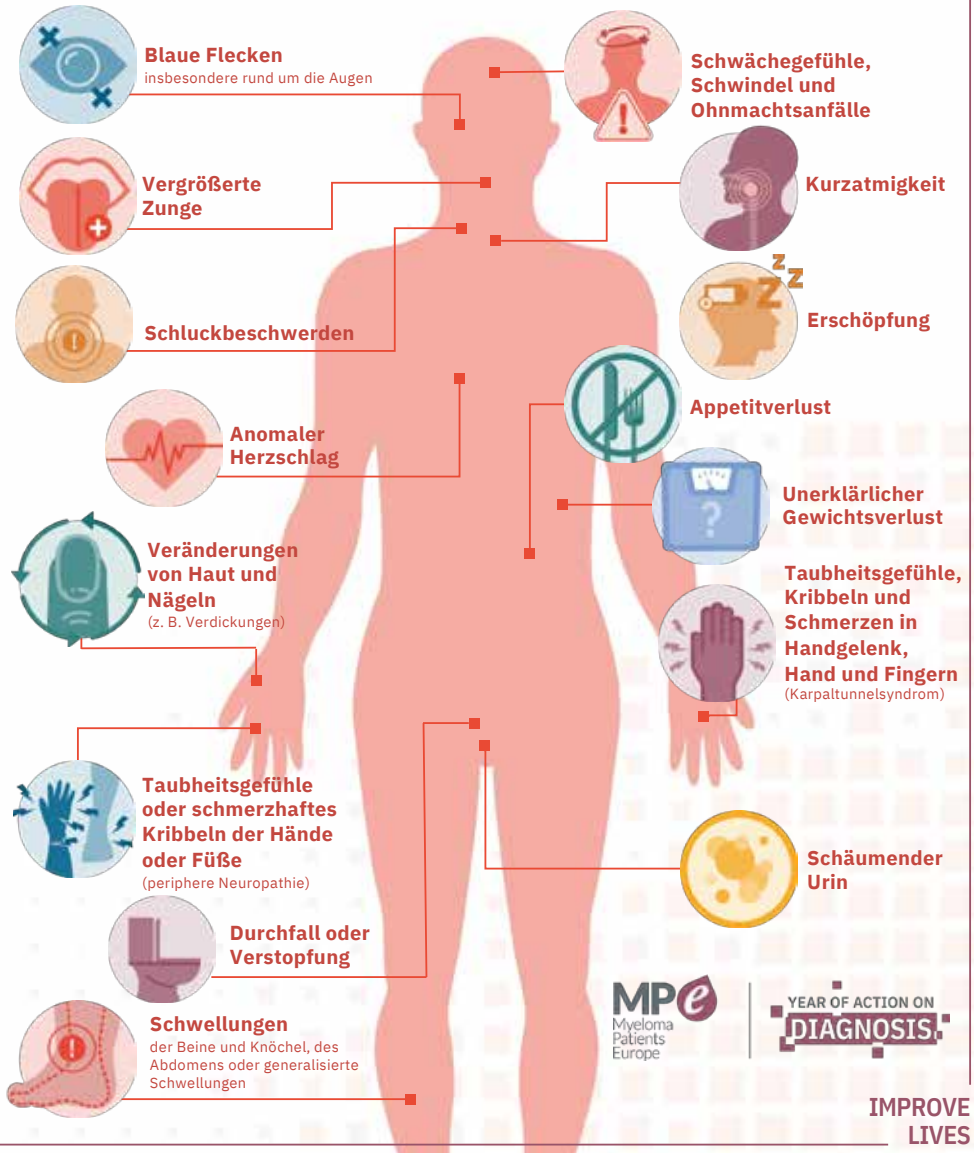


Abb. 3. Symptomatik der AL-Amyloidose (Quelle: Myeloma Patients Europe)

Warum ist die Früherkennung bei AL-Amyloidose so wichtig?

Eine frühzeitige Diagnose ist für die Eindämmung der Organschädigung und den Erfolg der Behandlung einer AL-Amyloidose von entscheidender Bedeutung!

Dies ist besonders wichtig für PatientInnen mit der prämaligen Myelom-Vorstufe MGUS, bei der zwar für das Myelom noch keine Therapieindikation besteht, sehr wohl aber bereits eine therapiepflichtige AL-Amyloidose vorliegen kann.

„Die Früherkennung einer AL-Amyloidose öffnet alle Türen zu einer sinnvollen, gut verträglichen und wirksamen Therapie.“

Knapp ein Drittel der PatientInnen, die mit einer AL-Amyloidose diagnostiziert werden, sterben innerhalb der ersten 6 Monate, weil die Organschädigung trotz Ansprechens auf die Therapie nicht mehr rückgängig gemacht werden konnte.

Fast 95% der Todesfälle in den ersten 6 Monaten sind dabei auf kardiale Nebenwirkungen und Herzversagen zurückzuführen. Darum ist die Früherkennung so wichtig.

„Die Beteiligung des Herzens ist die lebensbedrohlichste Komplikation der AL-Amyloidose. Sie äußert sich u.a. durch geschwollene Knöchel, immer mehr Atemnot, immer weniger Belastbarkeit.“

ACHTUNG: Die Therapie ist wesentlich schwieriger und die Bedrohung durch gefährliche Organschäden dramatisch höher, wenn PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits AL-Amyloidose-Symptome verspüren!

Screening und Marker einer AL-Amyloidose

Bei PatientInnen mit einer monoklonalen Gammopathie und/oder pathologischen freien Leichtketten ist die kontinuierliche Abklärung einer möglichen AL-Amyloidose-Problematik äußerst wichtig.

Das AL-Amyloidose-Screening ist unkompliziert und kann im Rahmen der Routinekontrolle in der Ambulanz oder auch beim niedergelassenen Arzt erledigt werden. Wichtig ist, dass auch betroffene PatientInnen daran denken und ihren Arzt, ihre Ärztin eventuell daran erinnern ein AL-Amyloidose-Screening durchzuführen, das aus drei Laborwerten besteht, die rasch und einfach bestimmt werden können:

NTproBNP-Messung im Blut (Herz-Amyloidose)

Der NTproBNP-Spiegel im Blut zeigt, wie stark das Herz beim Pumpen belastet ist. BNP ist die Abkürzung für "brain natriuretic peptide", ein Protein, das bei hoher Belastung der Herzwände ins Blut freigesetzt wird. Erhöhte NT-proBNP-Werte (> 400 pg/ml) weisen auf eine Belastung des Herzens hin. Bei einer AL-Amyloidose steigt der NT-proBNP-Wert lange bevor betroffene Personen Symptome entwickeln und körperliche Anzeichen der AL-Amyloidose verspüren.

Eiweiß & Albumin im Harn (Nieren-Amyloidose)

Zu hohe Eiweiß- bzw. Albumin-Ausscheidung im Harn kann ebenfalls auf eine AL-Amyloidose hindeuten.

Sollte sich durch die Blut- und Harnuntersuchung der Verdacht auf eine AL-Amyloidose erhärten, dann muss die endgültige Diagnose von FachärztInnen mit weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Wenn Sie Angst haben eine AL-Amyloidose zu entwickeln, bitten Sie Ihren Arzt, ihre Ärztin um Abklärung mithilfe von drei Biomarkern:

- ✓ NTproBNP aus dem Blut
- ✓ Albuminverlust im Harn
- ✓ Eiweißverlust im Harn

Der direkte Weg zur Abklärung einer AL-Amyloidose

Eine monoklonale Gammopathie (z.B. MGUS oder smoldering Myelom) kann sich in Richtung eines Multiplen Myeloms und/oder in Richtung einer behandlungspflichtigen AL-Amyloidose entwickeln.

Oftmals liegt allerdings bei der Routinekontrolle das Augenmerk nur auf den Markern für das Multiple Myelom.

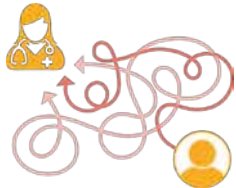
Die Seltenheit der Erkrankung und der schleichende Krankheitsverlauf tragen auch dazu bei, dass PatientInnen mit einer AL-Amyloidose oft einen langwierigen Spießrutenlauf hinter sich bringen, bis sie eine klare Diagnose erhalten.

Dies ist umso schlimmer, als dabei wertvolle Zeit für eine erfolgreiche Behandlung verloren geht und entstandene Organschäden trotz Therapie möglicherweise nicht mehr behoben werden können. Darüber hinaus ist die Behandlung viel schwieriger und für die PatientInnen wesentlich belastender, wenn bereits Symptome einer AL-Amyloidose vorhanden sind. (Abb. 4. Seite 14)

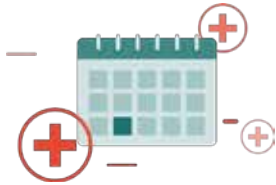
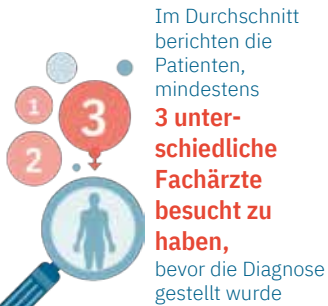
Bitten Sie Ihren Arzt, Ihre Ärztin um die Abklärung einer AL-Amyloidose im Rahmen der Routineuntersuchung!

AL-AMYLOIDOSE: HERAUSFORDERUNGEN

SCHON GEWUSST?



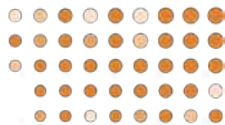
Patienten mit AL-Amyloidose durchlaufen mitunter einen **langwierigen** und **verwirrenden** Weg bis zur Diagnose



Es kann mehr als **1 Jahr** dauern und viele Arzttermine erfordern, bis ein Patient eine Diagnose erhält



AL-Amyloidose ist eine **seltene Erkrankung** – daher ist sie nur wenig bekannt



Die durchschnittliche Zeit vom ersten Termin bis zur Diagnose beträgt **441 Tage** (laut einer Studie aus den Niederlanden)



AL-Amyloidose wird häufig nicht diagnostiziert oder erkannt, bis **irreversible Organschädigungen aufgetreten sind**

Die Symptome der AL-Amyloidose entwickeln sich meist langsam, sind unspezifisch, unterscheiden sich stark von Patient zu Patient und können überall im Körper auftreten (außer im Gehirn), **daher liegt es nahe, dass stattdessen eine häufigere Erkrankung vermutet wird**



Eine frühzeitige Diagnose der AL-Amyloidose ermöglicht eine **frühere Behandlung und verhindert weitere Schädigungen der Organe**



Eine frühzeitige Diagnose kann **das Überleben, die Lebensqualität und das emotionale Wohlbefinden von Patienten mit AL-Amyloidose verbessern**



IMPROVE
LIVES

Es ist besonders wichtig das Bewusstsein für die Abklärung einer AL-Amyloidose bei PatientInnen und ÄrztInnen zu stärken und die **drei erforderlichen Laborparameter** (NTproBNP im Blut, Eiweiß- und Albumin im Harn) im Rahmen der jährlichen Routinekontrolle zu ermitteln.

Die FRÜHERKENNUNG ist EINFACH UND DER Weg zum Erfolg bei AL-Amyloidose

Bei allen MGUS, SMM, MM, Lymphom-Erkrankungen mit Paraprotein:

- ✓ An eine AL-Amyloidose DENKEN
 - Regelmäßige BIOMARKER-Kontrolle:
 - **NTproBNP** aus dem Blut
 - **Albuminverlust** im Harn
 - **Eiweißverlust** im Harn
- ✓ Diagnose am besten BEVOR Symptome auftreten
- ✓ Wenn Symptome vorhanden sind → Therapie sehr schwierig

PatientInnen, bei denen bereits ein Multiples Myelom diagnostiziert wurde, werden üblicherweise bereits bei der Diagnosestellung gemäß der sogenannten „CRAB Kriterien“ auf Eiweißverlust im Harn gescreent. „R“ steht dabei für die Nierenbeteiligung (engl.: Renal insufficiency), die u.a. durch die Eiweißspiegel im Harn definiert wird.

Interdisziplinäre Diagnose der AL-Amyloidose

Der Prozess vom Verdacht bis zur definitiven Diagnose einer AL-Amyloidose ist ebenso komplex und vielfältig wie die Erkrankung selbst.

Mitunter sind viele verschiedene Untersuchungen notwendig. Dies kann einige Zeit in Anspruch nehmen und die Expertise unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen erfordern. Die endgültige Diagnose einer AL-Amyloidose erfolgt meist durch eine Biopsie der betroffenen Organ- oder Gewebestruktur.

Je nachdem wo sich die Amyloid-Ablagerungen im Körper befinden, werden für die Diagnosestellung multidisziplinäre Teams zusammenarbeiten. Dazu zählen in erster Linie:

- ✓ Blut-/Krebs-SpezialistInnen (Hämato-Onkologen)
- ✓ Herz-SpezialistInnen (Kardiologen)
- ✓ Nieren-SpezialistInnen (Nephrologen)
- ✓ Gewebe- und Zell-SpezialistInnen (Pathologen)

Bei Bedarf werden weitere ÄrztInnen anderer Fachrichtungen, wie z.B. Radiologen/ Nuklearmediziner oder Magen-Darm-SpezialistInnen (Gastroenterologen) hinzugezogen.

In einigen medizinischen Zentren Österreichs arbeiten SpezialistInnen verschiedener Fachrichtungen bereits gezielt zusammen um eine effiziente und umfassende AL-Amyloidose-Diagnostik zu ermöglichen. Eine Liste dieser Amyloidose-Zentren und -SpezialistInnen finden Sie im letzten Abschnitt dieser Broschüre.

**Wenden Sie sich an ein Amyloidose-Zentrum*
oder an die Selbsthilfegruppe!**

*siehe Seite 26

Myelom-Therapie bei Amyloidose

Da die AL-Amyloidose von freien Leichtketten ausgelöst wird, die von krankhaft veränderten Plasmazellen gebildet werden, können bei AL-Amyloidosen Myelom-Therapien zur Reduktion der Leichtketten-Produktion eingesetzt werden.

Bis vor kurzem wurde die AL-Amyloidose-Therapie – mangels expliziter Zulassungen und Therapieempfehlungen für die medikamentöse Behandlung der AL-Amyloidose – von den Therapieschemata für das Multiple Myelom abgeleitet.

Konventionell dosierte Myelom-Therapien sind aber für AL-Amyloidose-PatientInnen wegen möglicher schwerer bis lebensbedrohlicher Nebenwirkungen oft problematisch. Insbesondere Myelom-PatientInnen mit AL-Amyloidose sind hier benachteiligt, weil sie die für ein Multiples Myelom notwendige Therapie wesentlich schlechter vertragen.

**Rund 25-30% der Multiplen Myelom-PatientInnen
leiden gleichzeitig an einer AL-Amyloidose.**

Bis Ende 2020 wurden zur Behandlung der AL-Amyloidose – in anderen Dosierungen als beim Multiplen Myelom – vor allem Bortezomib (Velcade®)-basierte Therapien in Kombination mit Cyclophosphamid (VCd) oder Melphalan (VMd) und Dexamethason eingesetzt. Seit kurzem steht den PatientInnen die weltweit erste speziell für AL-Amyloidose zugelassene Therapie zur Verfügung.

Spezifische Therapie der AL-Amyloidose

Lokalisierte Amyloidosen, die nur einzelne Stellen z.B. der Haut, des Atmungssystems, im Mund oder im harnableitenden System betreffen, werden meist entweder nur beobachtet, bestrahlt oder chirurgisch entfernt.

Systemische Amyloidosen, die z.B. das Herz und oder die Nieren betreffen, benötigen eine systemische (Immuno-/Chemo-) Therapie, die sich über den Blutkreislauf im ganzen Körper verteilt.

Neben Kombinationen von **Bortezomib (Velcade®)** mit **Cyclophosphamid (VCd)** oder **Melphalan (VMd)** und Dexamethason hat auch der **CD38-Antikörper Daratumumab** eine hohe Wirksamkeit bei AL-Amyloidose:

In der großen, weltweit durchgeführten **ANDROMEDA-Studie** wurde mit **Daratumumab ± VCd** eine hochwirksame Myelom-Therapie bei AL-Amyloidose-PatientInnen getestet. Bereits nach 12 Monaten zeigte sich ein sehr gutes Ansprechen in der Gruppe mit Daratumumab + VCd, das nach 24 Monaten weiter ausgebaut werden konnte (59% Komplett-Remissionen). Auch die tiefen Remissionen waren in der Gruppe mit Daratumumab wesentlich höher und nach zwei Jahren noch besser als nach einem Jahr, was auf einen zusätzlichen Vorteil mit einer langfristigen Therapie schließen lässt. Darüber hinaus stabilisierte und verbesserte sich auch die Organfunktion von Herz und Niere. Die PatientInnen hatten durch die Zugabe von Daratumumab zu VCd ein längeres Überleben bei einer annähernd gleichen Nebenwirkungsrate. Alle Subgruppen haben von der Zugabe von Daratumumab profitiert.

Die Ergebnisse der ANDROMEDA Studie führten 2021 zur weltweit ERSTEN zugelassenen Therapieoption für neu diagnostizierte AL-Amyloidose-PatientInnen mit Daratumumab + Velcade® + Cyclophosphamid + Dexamethason

Die Kombination und Zulassung von Daratumumab + Velcade® + Cyclophosphamid + Dexamethason zur Behandlung der neu diagnostizierten AL-Amyloidose ist ein Meilenstein in der Therapie der AL-Amyloidose.

In der **BELLINI-Studie** zeigte die Therapie mit **Venetoclax + Velcade® + Dexamethason** eine sehr gute Wirkung bei Myelom-PatientInnen mit einer bestimmten, genetischen Veränderung in ihren Plasmazellen. Diese genetische Besonderheit betrifft zwar nur ca. 10-15% der Multiplen Myelom-PatientInnen. Jedoch tragen 50% bis 60% der AL-Amyloidose-PatientInnen eine Translokation t(11;14) und damit eine therapeutisch angreifbare genetische Veränderung. Venetoclax ist eine vielversprechende Option für diese AL-Amyloidose-PatientInnen und besticht zudem durch die orale Verabreichung.

Neue therapeutische Entwicklungen

Es starten gerade Studien, die die Wirkung von Venetoclax in Kombination mit Daratumumab bei AL-Amyloidose-PatientInnen untersuchen.

Zukünftig wird es eine **neue Gruppe von Medikamenten** geben, die in der Lage sind, Amyloid-Ablagerungen zu lösen. Der Abbau von Amyloid-Resten kann sich über viele Jahre hinziehen, daher wird die Wirkung dieser Therapien in klinischen Studien über einen längeren Zeitraum beobachtet.

Studiendaten mit dem **Anti-Fibrillen-Antikörper 11-1F4 (CAEL-101)** zeigten schon nach 3 Wochen eine Besserung der Herzfunktion und 4 Wochen nach Therapiebeginn eine Verbesserung der Nierenfunktion. Unabhängig von der Zahl der freien Leichtketten besserte sich durch die Behandlung mit dem CAEL-101 Antikörper die Organfunktion (Reduktion von Eiweißverlust im Harn und NTproBNP im Blut).

Bei der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie **ASH 2021** wurden die Ergebnisse einer weltweiten Phase II Studie präsentiert: 90% der behandelten PatientInnen erreichten innerhalb eines Jahres eine kontinuierliche Verbesserung der Organfunktion (Herz und Niere).

Gute Neuigkeiten für PatientInnen

Der **Antikörper CAEL-101** wird derzeit in einer erfolgsversprechenden Phase III Studie in Kombination mit Dara-VCd getestet:

Diese Studie läuft in **Wien (AKH)** und in **Linz (KH Elisabethinen)** für die am schwersten betroffenen PatientInnen mit AL-Amyloidose Grad III a/b*

*Stand: Juli 2022

Darüber hinaus werden die Vorteile aller therapeutischen Entwicklungen für das Multiple Myelom, wie z.B. die bispezifischen Antikörper Teclistamab, Talquetamab, Elranatamab oder Cevostamab auch bei AL-Amyloidose-PatientInnen ankommen und eine spürbare Verbesserung bewirken.

Fragen und Antworten

Ist die AL-Amyloidose wie das Multiple Myelom eine Krebserkrankung?

Nein. Eine Krebserkrankung zeichnet sich immer durch unkontrolliertes Zellwachstum aus. Das ist bei der AL-Amyloidose nicht der Fall. Bei einer AL-Amyloidose wird ein falsch gefaltetes Eiweiß (Protein) gebildet, das sich an verschiedenen Geweben und Organen ablagern kann. Die Ablagerungen stören die Organarchitektur und die Organfunktion und können – je nachdem welche Organe betroffen sind – ebenfalls lebensbedrohlich sein und ohne rechtzeitige Behandlung auch tödlich enden.

Kann auch aus dem Multiplen Myelom eine Amyloidose entstehen?

Tatsächlich kann eine Kombination aus Multiplem Myelom und AL-Amyloidose vorkommen. Dies ist der Fall, wenn Zellen, die unkontrolliert wachsen und ein Multiples Myelom verursachen gleichzeitig und ein fehlerhaftes Eiweiß bilden. Eine reine AL-Amyloidose zeichnet sich dadurch aus, dass kontinuierlich ein fehlerhaftes Eiweiß (Amyloid) produziert wird, die Zelle aber dabei nicht unkontrolliert wächst.

Wie viele % der Multiplen Myelom-PatientInnen entwickeln eine AL-Amyloidose?

Rund 25-30% der PatientInnen mit Multiplen Myelom leiden auch an einer AL-Amyloidose und damit gleichzeitig an zwei schweren Erkrankungen.

Gibt es ein gewisses Alter, ab dem die AL-Amyloidose häufig vorkommt?

Die AL-Amyloidose ist ähnlich wie das Multiple Myelom eine Erkrankung des Erwachsenenalters. Es gibt kaum Kinder, die eine Amyloidose haben, mit Ausnahme der AA-Amyloidose bei chronischen Entzündungen, wie z.B. als Komplikation bei der angeborenen Erkrankung des familiären Mittelmeerfiebers. Das ist eine genetische Erkrankung und wenn Kinder daran erkranken, können sie relativ früh eine Amyloidose entwickeln, das ist aber keine AL-Amyloidose.

Die AL-Amyloidose hat ihren Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr, wobei es dennoch PatientInnen gibt, die bei der Erstdiagnose sehr viel jünger sind. Es werden durchaus auch PatientInnen um das 30. Lebensjahr bereits mit einer manifesten AL-Amyloidose diagnostiziert.

Ist die AL-Amyloidose eine heilbare Erkrankung?

Nein. Allerdings: Da es jetzt eine wirksame, zugelassene Therapie gibt, werden die Karten neu gemischt. Die AL-Amyloidose wird dadurch nicht heilbar, aber wenn

man die Erkrankung früh erkennt, kann man sie gut behandeln. Damit haben PatientInnen mit einer AL-Amyloidose, die man frühzeitig erkennt, per se ein viel längeres Überleben als PatientInnen mit einem Multiplen Myelom. Mit Daratumumab als zugelassene Therapieoption sind die Remissionszeiten wesentlich länger. Auch wenn die AL-Amyloidose nicht heilbar ist, so ermöglicht die wirksame Therapie auch, dass sich ein geschädigtes Organ wieder erholen kann – vorausgesetzt die Organschädigung ist nicht allzu weit fortgeschritten. Man kann über die Jahre beobachten, wie die Organe langsam ihre Funktion zurückerobern und lange mit einer AL-Amyloidose leben, wenn man sie früh erkennt.

Wenn ich eine lokale AL-Amyloidose in der Lunge habe, was würde passieren?

Eine lokalisierte AL-Amyloidose in der Lunge kommt immer wieder vor, ist aber meist ein Zufallsbefund und macht keine Atemnot. Meist wird der lokalisierte Befall von den PatientInnen gar nicht bemerkt und im Zuge einer anderen Untersuchung (z.B. Lungenröntgen) zufällig erkannt. Den lokalen Befall müsste man dann biopsieren und eine CT-Bildgebung machen um die Diagnose AL-Amyloidose zu bestätigen. Eine lokalisierte AL-Amyloidose der Lunge wird meistens nur beobachtet und nicht spezifisch therapiert. Wenn jemand Atemnot hat, ist es viel wahrscheinlicher, dass er/sie eine kardiale AL-Amyloidose hat, die wesentlich häufiger vorkommt.

Stammzelltransplantation und AL-Amyloidose, wieso wird man transplantiert, und: geht das überhaupt?

Die Transplantation ist eine gute Therapieform, wenn PatientInnen dafür geeignet sind. Von allen PatientInnen, die mit einer AL-Amyloidose diagnostiziert werden, sind 75% so krank, dass sie nicht transplantierbar sind. Nur ca. 20% bis maximal 25% der PatientInnen sind fit genug für eine Transplantation. Es besteht die Hoffnung, dass die PatientInnen mit der neuen Therapieoption mit Daratumumab besser aussteigen und wieder in ein transplantierbares Setting kommen.

AL-Amyloidose-PatientInnen werden stammzelltransplantiert, um die veränderten, „bösen“ Plasmazellen auszurotten, die in ihrer natürlichen Funktion für die Immunlage und den Schutz des Körpers vor Infektionen verantwortlich und daher generell „zäh“ und langlebig sind. Dennoch gibt es auch mit Stammzelltransplantation keine Heilung. Wie beim Multiplen Myelom kann auch bei einer AL-Amyloidose nach der Transplantation die kleine Zahl „böser“ Plasmazellen zurückkommen.

Zusammenfassung: Drei Knoten für Ihr Taschentuch ...



Monoklonale Gammopathien sind nicht harmlos. MGUS-PatientInnen sollten regelmäßig zu den vorgeschriebenen Kontrollen gehen und ihren Arzt, ihre Ärztin aktiv nach der Abklärung einer AL-Amyloidose mithilfe der drei Laborparameter (NTproBNP im Blut, Eiweiß- und Albuminverlust im Harn) fragen.



Wenn ein Multiples Myelom diagnostiziert wird, weisen Sie Ihren Arzt, Ihre Ärztin darauf hin, erstens auch das Herz zu untersuchen, indem der NTproBNP-Wert im Blut bestimmt wird und zweitens den Eiweißverlust über die Niere zu bestimmen, um eine gleichzeitig bestehende AL-Amyloidose auszuschließen oder zu entdecken. Eine bestehende AL-Amyloidose hat unter Umständen dramatische Auswirkungen auf die Myelom-Therapie.



Wichtig für alle AL-Amyloidose-PatientInnen: Seit kurzem gibt es eine hochwirksame, zugelassene Therapie, die von SpezialistInnen – idealerweise von einem AL-Amyloidose-Zentrum – verordnet und/oder verabreicht werden sollte. Gerade bei seltenen Erkrankungen ist die Erfahrung von SpezialistInnen äußerst wertvoll und die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie.

Glossar: Erklärung von Fachausdrücken

Amyloid: unlösliche, fibrilläre Komplexe aus falsch oder nicht gefalteten, fadenförmigen Eiweißen

Antikörper: Schutzstoffe gegen Krankheitserreger, werden auch als „Immunglobuline“ bezeichnet. Antikörper sind Proteine (Eiweiße) und helfen dem Körper Infektionen zu bekämpfen.

Asymptomatisch: wenn die Symptome einer Erkrankung für den/die Patienten/in (noch) nicht spürbar sind

Kardial: das Herz betreffend

Klon: baugleiche Kopie einer Zelle oder eines Individuums

Makroglossie: eine Schwellung, teilweise oder vollständige Vergrößerung der Zunge

Maligne: bösartig, unkontrolliert wachsend

Pathogenese: Entstehung einer Erkrankung oder Verlauf eines krankhaften Prozesses bis zu einer Erkrankung

Plasmazellen: Plasmazellen zählen zu den weißen Blutkörperchen und produzieren Antikörper, die eine wichtige Rolle in der Bekämpfung von Infektionen spielen

Protein: Eiweiß

Systemisch: den gesamten Körper bzw. Organismus betreffend

Notizen

Amyloidose-Zentren und Anlaufstellen in Österreich

Wien: **AKH Wien, Med. Universität Wien**

Tel.: +43 (0) 1 40400-0
<https://www.akhwien.at>

Leiterin des Amyloidose-Zentrums der MUW: **Universitätsklinik für Innere Medizin I / Hämatologie:**

Priv.-Doz. Dr. Hermine Agis
Tel.: +43 (0) 1 40400-44570
hermine.agis@meduniwien.ac.at

Stellvertretende Leiterin:

Assoc.-Prof. Dr. Maria Krauth
Tel.: +43 (0) 1 40400-44640

Universitätsklinik für Innere Medizin II / Kardiologie:

Priv.-Doz. Dr. Andreas Kammerlander, PhD
Dr. Franz Duca, PhD
Tel.: +43 (0) 1 40400-46320
andreas.kammerlander@meduniwien.ac.at
franz.duca@meduniwien.ac.at

Universitätsklinik für Innere Medizin III / Nephrologie:

Dr. Thomas Reiter
Tel.: +43 (0) 1 40400-42170
thomas.reiter@meduniwien.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie:

Prof. Dr. Michaela Auer-Grumbach
Tel.: +43 (0) 1 40400-40800
michaela.auer-grumbach@meduniwien.ac.at

Ansprechpartnerin für Blutstammzell-Transplantation bei AL

Hanusch Krankenhaus III. Medizinische Abteilung:

Priv.-Doz. Dr. Alexandra Böhm
Tel.: +43 (0) 1 91021-85440
alexandra.boehm@oegk.at

Steiermark:

LKH Graz, Med. Universität Graz

Tel.: +43 (0) 316 385-0
<https://www.uniklinikumgraz.at>
Universitätsinstitut für Interne Medizin

Kardiologie:

OA Dr. Klemenz Ablasser, Leiter Gruppe Amyloidose
Tel.: +43 (0) 0316-385-81312
klemens.ablasser@medunigraz.at

Neurologie:

Univ. Prof. Dr. Dr. Stefan Quasthoff
Tel.: +43 (0) 316 385-13844 und +43 (0) 316 385-81139
stefan.quasthoff@medunigraz.at

Hämatologie:

OA Dr. Sormann Siegfried
Tel.: +43 (0) 316 385-14086 und +43 (0) 316 385-8181
siegfried.sormann@medunigraz.at



www.multiplesmyelom.at
www.facebook.com/multiplesmyelom
www.myelom-am-telefon.com
www.instagram.com/multiples_myelom_selbsthilfe
hilfe@multiplesmyelom.at

Spendenkonto: IBAN AT34 1200 0506 6206 2631
BIC BKAUATWW

Niederösterreich: **Universitätsklinikum St. Pölten**

Tel.: +43 (0) 2742/9004-0
<https://stpoelten.lknoe.at/>

Klinische Abteilung für Innere Medizin 1 Onkologische Ambulanz:

OA Dr. Gerhard Kopetzky
Tel.: +43 (0) 2742/9004-12281
interne1@stpoelten.lknoe.at

Oberösterreich: **Ordensklinikum Linz Elisabethinen**

Tel.: +43 (0) 732 7676-0
<https://www.ordensklinikum.at>

Interne Ambulanz:

OÄ Dr. Irene Strassl
Tel.: +43 (0) 732 7676 4402
interne1.ambulanz@ordensklinikum.at

Salzburg: **Landeskrankenhaus Salzburg, SALK**

Tel.: +43 (0) 57 2550
<https://salk.at>
Universitätsklinik für Innere Medizin III

Onkologische Ambulanz:

Univ. Prof. Dr. Richard Greil
onkologie@salk.at

Tirol: **Tirol Kliniken, Med. Universität Innsbruck**

Tel.: +43 (0) 050 504-0
<https://www.tirol-kliniken.at/>

UKL für Innere Medizin V: Hämatologie & Onkologie Hämatologische Ambulanz:

Priv.-Doz. Dr.med. Wolfgang Willenbacher
Tel.: +43 (0) 512 504 24035
Tel.: +43 (0) 512 504 -82057
Wolfgang.Willenbacher@tirol-kliniken.at

UKL für Innere Medizin III: Kardiologie und Angiologie Kardiolog. Ambulanz,

Leiter der Gruppe Amyloidose:
Univ. Prof. Dr. Georg Pözl
Tel.: +43 (0) 50 504-23268
gerhard.poelzl@tirol-kliniken.at

UKL für Innere Medizin 4: Nephrologie Nephrologische Ambulanz:

PD Dr. Hannes Neuwirt
Tel.: +43 (0) 512 504 23 260
hannes.neuwirt@tirol-kliniken.at

UKL für Neurologie Neurologische Ambulanz:

Dr. Sarah Iglseeder
Tel.: +43 (0) 512 504 24 239
sarah.iglseeder@tirol-kliniken.at

Multiples Myelom Selbsthilfe Österreich

Information - Hilfe - Erfahrungsaustausch

Wir sind
für Sie da!



- **INFORMATIONEN ERHALTEN**
Wissenstransfer
und Veranstaltungen
- **HILFE ERFAHREN**
Therapie und Rehabilitation,
Arbeit, Soziales, Privatleben
- **ERFAHRUNGEN AUSTAUSCHEN**
PatientInnen und Angehörige
Kontakte zu MedizinerInnen
und PharmazeutInnen

**BERATUNG VIA
„MYELOM AM TELEFON“
0800 – 0900 44**

MEDIZINISCHES SELBSTHILFE ZENTRUM

Obere Augartenstraße 26-28
1020 Wien

Tel.: +43 (1) 29 30 887

office@multiplesmyelom.at
hilfe@multiplesmyelom.at

www.multiplesmyelom.at | www.myelom-am-telefon.com