

2.2 AMYLOIDOSE

Mitglieder: Stefan Schönland, Ute Hegenbart

Version 1, Stand Januar 2019

Zusammenfassung

Die systemische Leichtketten (AL-) Amyloidose ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 10-12 Neudiagnosen / 1 Million Einwohner / Jahr. Ursache ist ein B-Zell-Klon mit Immunglobulin sekretorischer Komponente; die produzierten freien Leichtketten sind amyloidogen und werden in zahlreichen Organen abgelagert (Merlini, Nature Primer Disease 2018). Ursache können eine klonale Plasmazell-Erkrankung oder ein B-Non-Hodkin-Lymphom sein. Nur bei 10-20% der Patienten besteht bei Erstdiagnose ein symptomatisches MM. Ausschlaggebend für die Prognose sind Schwere der Herz- und Nierenbefalls.

Die Therapie richtet sich gegen den zugrundeliegenden Klon. Die Chemotherapie orientiert sich an der Therapie des multiplen Myeloms oder anderer B-NHL's. Bisher sind keine Zytostatika direkt für die Amyloidosebehandlung zugelassen. Für einzelne Medikamente (Revlimid, Pomalidomid, Daratumumab) wurden Phase II Studien durchgeführt; Ixazomib wird zurzeit sogar in einer Phase III-Studie randomisiert getestet. Die empfohlenen Therapieschemata können der Onkopedia-Leitlinie der DGHO entnommen werden.

Die Hochdosis-Melphalan-Therapie mit nachfolgender autologer Stammzell-Transplantation ist eine wertvolle Behandlungsoption für Patienten, bei denen die Diagnose rechtzeitig gestellt wurde. In den letzten Jahren ist ein deutlicher Rückgang der hohen Komplikations-bedingten Mortalität von früher 15-20% auf aktuell 1-3% zu verzeichnen. Allerdings sind nur ca. 10-20% der Patienten bei Erstdiagnose für die Hochdosistherapie geeignet (s. unten); bei den restlichen Patienten sind die Organschäden durch eine verspätete Diagnose zu weit fortgeschritten.

Aufgrund der Verfügbarkeit von hochwirksamen Myelom-Medikamenten wie Bortezomib und Daratumumab besteht in einigen Amyloidosezentren größere Zurückhaltung gegenüber der HDM-Therapie.

Für Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet

Begrenzend für die Indikation zur Hochdosis-Melphalan-Therapie (HDM) und autologen Stammzelltransplantation sind die Organschäden durch die Amyloidose.

Entsprechend der aktuellen internationalen Empfehlungen (Merlini, Nature Primer Disease 2018) kann eine Hochdosistherapie bei folgenden Patienten mit akzeptabler Morbidität und Mortalität in Amyloidose erfahrenen Zentren durchgeführt werden:

- ECOG Status 0-2
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion > 40%
- NT-proBNP Spiegel < 5,000 ng / l
- Kardiales Troponin T < 0.06 ng / ml
- NYHA class < III-IV
- Sauerstoffsättigung bei Raumluft > 95%
- Gesamt-Bilirubin < 2 mg / dl
- Baseline systolischer Blutdruck > 90 mmHg
- In einigen Zentren: Dialyse oder GFR > 50 ml/min

Induktionstherapie

Der Stellenwert einer Induktionstherapie vor geplanter HDM-Therapie ist bei systemischer Amyloidose nicht gut untersucht.

Bei Vorliegen eines smoldering Myeloms (Plasmazellanteil > 10%) kann diese erwogen werden. Ob das Erreichen einer Remission vor Hochdosistherapie das Gesamtergebnis von HDM positiv beeinflusst, ist nicht letztendlich geklärt (Dittus BBMT 2016). In den seltenen Fällen, bei denen als klonale Ursache der AL Amyloidose ein symptomatisches MM vorliegt (z.B. Osteolysen, Hypercalciämie) ist eine Induktionstherapie indiziert.

Stammzellmobilisierung

Bei den meisten AL-Patienten werden die Stammzellen direkt nach der Diagnose oder im Anschluß nach einer (kurzen) Induktionstherapie gesammelt.

Maßnahmen zur Stammzellmobilisierung

- Chemotherapie mit Cyclophosphamid / Dexamethason) gefolgt von G-CSF
- G-CSF (Steady State)
- ggf. Kombination von G-CSF und Plerixafor
- Anthrazykline sollten nicht verwendet werden
- eine stationäre Überwachung der gesamten Prozedur sollte erwogen werden, da es bei Fieber in der Aplasie oder bei G-CSF-Gabe zu Organkomplikationen kommen kann (Lisenko, BBMT 2017).

Konditionierung

Medikament der ersten Wahl ist Melphalan in einer Dosierung von 200 mg/m². Eine Dosisreduktion von Melphalan führt zu schlechteren Therapieergebnissen. (Tandon, BMT 2017) Falls eine Dosisreduktion wegen reduzierter Herz- oder Nierenfunktion erwogen wird, sollte ggf. auf die konventionelle Therapie gewechselt werden, bis es zur Erholung der Organfunktionen gekommen ist. (Manwani Blood Cancer J 2018).

Melphalan

Melphalan in der Dosis von 200 mg/m² als Einzelgabe oder verteilt auf 2 Tage (2 x 100 mg/m²) ist die Standardkonditionierung.

Bei Dialysepatienten wird die Dosis meistens auf 50% reduziert (100 mg/m² an einem Tag nach der Dialyse).

Tandem-Transplantation

Es liegen limitierte Daten aus einer Phase II Studie mit 63 Patienten vor (Sanchorawala, BMT 2007). Eine generelle Empfehlung kann nicht ausgesprochen werden.

Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nach autologer Transplantation

Es liegen keine Daten aus randomisierten Phase III-Studien vor.

In kleineren Phase II Studien wurde Thalidomid oder Bortezomib eingesetzt.

Eine generelle Empfehlung zur Erhaltungstherapie kann nur für Patienten mit symptomatischem multiplen Myelom ausgesprochen werden. Meist wird Revlimid dosisreduziert wegen erhöhter Nebenwirkungsraten eingesetzt.

Rezidiv-Transplantation

Es liegen nur limitierte Daten aus einer Phase II Studie mit 11 Patienten vor (Quillen, BMT 2011). Eine generelle Empfehlung kann nicht ausgesprochen werden. Bei Patienten mit kompletter Remission nach erster HDM, gutem Allgemeinzustand und Spätrezidiv (z.B. > 5 Jahre) kann eine erneute HDM Therapie diskutiert werden.

Literatur

- Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al.** Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38.
- Dittus C, Uwumugambi N, Sun F, et al.** The Effect of Bone Marrow Plasma Cell Burden on Survival in Patients with Light Chain Amyloidosis Undergoing High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1729-1732.
- Lisenko K, Wuchter P, Hansberg M, et al.** Comparison of Different Stem Cell Mobilization Regimens in AL Amyloidosis Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(11):1870-1878.
- Tandon N, Muchtar E, Sidana S, et al.** Revisiting conditioning dose in newly diagnosed light chain amyloidosis undergoing frontline autologous stem cell transplant: impact on response and survival. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(8):1126-1132.
- Manwani R, Hegenbart U, Mahmood S, et al.** Deferred autologous stem cell transplantation in systemic AL amyloidosis. *Blood Cancer J*. 2018;8(11):101.
- Sanchorawala V, Wright DG, Quillen K, et al.** Tandem cycles of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation increases the response rate in AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):557-62.
- Quillen K, Seldin DC, Finn KT, et al.** A second course of high-dose melphalan and auto-SCT for the treatment of relapsed AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(7):976-80.