

# Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen

## Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. ([www.amyloid.de](http://www.amyloid.de))

### Autoren

C. Röcken J. Ernst E. Hund H. Michels J. Perz W. Saeger  
O. Sezer S. Spuler F. Willig H. H.-J. Schmidt

### 1 Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten hat es eine Reihe neuer Erkenntnisse bezüglich der Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Amyloidosen gegeben. Die Amyloidose führt zu variablen und unterschiedlich ausgeprägten Symptomen und stellt das Resultat verschiedener zugrunde liegender Erkrankungen dar. Einige Amyloidosen sind sekundär erworben, bei anderen liegt eine genomische Mutation kausalpathogenetisch zu Grunde. Amyloid und Amyloidosen treten häufiger auf, als sie weithin wahrgenommen werden. Zu den häufigen lokalen Formen zählen z.B. die zerebrale Amyloidose beim Morbus Alzheimer, die mit Vorhofflimmern assoziierte isolierte Herzvorhofflimmeramyloidose und die mit dem Diabetes mellitus vergesellschaftete Inselamyloidose des Pankreas. Zu den häufigsten systemischen extrazerebralen Amyloidosen zählt die AL Amyloidose, die oft eine sehr schlechte Prognose hat und unbehandelt rasch zum Tode führen kann. Systemische Amyloidosen des Kindesalters sind dahingegen meistens AA Amyloidosen, die bei Progredienz bereits im frühen bis mittleren Erwachsenenalter zum Tode führen können. Amyloidosen sind behandelbar, und ein befriedigender Therapieerfolg hängt maßgeblich von einer frühzeitigen Diagnose und korrekten Klassifikation des Amyloids ab. In der differentialdiagnostischen Abklärung muss der Nachweis des Amyloids geführt und einer Krankheitsentität, der Amyloidose im engeren Sinne, zugeordnet werden. Die methodisch-technischen Entwicklungen haben auch Einzug in der Diagnostik und der Therapie gehalten. Die frühzeitige Diagnose und die korrekte Klassifikation des Amyloids sind unverändert von größter Relevanz, da sich daraus unterschiedliche klinische und therapeutische Konsequenzen und damit verbunden Lebensqualität und Mortalität ableiten. Das therapeutische Spektrum ist vielfältig und schließt Organtransplantationen, Chemotherapie und antiin-

flammatorische Strategien ein. Zukünftig sind auch gentherapeutische Optionen denkbar [138, 162, 163].

### 2 Methodik

Die Erstellung dieser Leitlinie basiert auf Datenbank-gestützten Literaturrecherchen, vornehmlich PubMed und Medline. In die Literaturrecherche wurden auch Handsuche und sog. graue Literatur (z. B. Kongressprotokolle) sowie Erfahrungen von Experten unterschiedlicher Fachdisziplinen mit aufgenommen.

Die Aktualität der Leitlinien wird auch nach deren Veröffentlichung jährlich überprüft. Die dazu notwendigen Informationen werden auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. bekannt gegeben ([www.amyloid.de](http://www.amyloid.de)).

Die Bewertung der Studienlage wird entsprechend der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) und der Empfehlungsklassen der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung angegeben (Tab. 1).

### 3 Definition und Nomenklatur (Tab. 2)

Amyloid ist definiert als Ablagerung eines homogen eosinroten Materials im Gewebe, das in der Kongorotfärbung und im polarisierten Licht eine charakteristische apfelgrüne Polarisationsfarbe erkennen lässt. Elektronenmikroskopisch finden sich starre, nichtverzweigte Fibrillen unterschiedlicher Länge mit einem Durchmesser von ca. 10 nm [26]. Amyloid ist unterschiedlicher Herkunft. Es wurden bisher über 26 verschiedene Proteine identifiziert, die Amyloid bilden können (Tab. 2). Es ist zu erwarten, dass noch weitere Proteine identifiziert werden. Die Vorläuferproteine der Amyloidproteine unterscheiden

### Schlüsselwörter

- ▶ Amyloid
- ▶ Leitlinien
- ▶ Diagnostik
- ▶ Therapie

### Key words

- ▶ Amyloid
- ▶ Guidelines
- ▶ Diagnostics
- ▶ Therapy

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-947836  
Dtsch Med Wochenschr 2006;  
131: S45–S66 · © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York ·  
ISSN 0012-0472

### Korrespondenz

Prof. Dr. med. Christoph Röcken  
Institut für Pathologie  
Charité – Universitätsmedizin  
Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
Tel. 030/450536115  
Fax 030/450536914  
eMail  
[christoph.roecken@charite.de](mailto:christoph.roecken@charite.de)

**Tab. 1** a) Evidenzgrade zur Bewertung der Studien nach Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). b) Empfehlungsklassen nach der Ärztlichen Zentralstelle für Qualitätssicherung.

a)	Art der Evidenz
<b>Evidenzgrad</b>	
Ia	Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie
IIa	mindestens eine gut angelegte kontrollierte Studie ohne Randomisierung
IIb	mindestens eine andere Art von gut angelegter, quasiexperimenteller Studie
III	gut angelegte, nicht-experimentelle, deskriptive Studie
IV	Berichte von Expertenausschüssen oder Expertenmeinungen und/oder klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten
b)	Erläuterung
<b>Klasse</b>	
A	belegt durch schlüssige Literatur guter Qualität, die mindestens eine randomisierte Studie enthält (Evidenzgrade Ia, Ib)
B	belegt durch gut durchgeführte, nicht randomisierte klinische Studien (Evidenzgrade IIa, IIb, III)
C	belegt durch Berichte und Meinungen von Expertenkreisen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzgrad IV).

sich hinsichtlich ihrer Primärstruktur und Funktion. Den einzigen gemeinsamen Nenner, den alle aufweisen, ist ihre Fähigkeit, unter bestimmten Bedingungen Amyloid zu bilden. Die Amyloidose beschreibt den Krankheitszustand, der aus der Ablagerung des Amyloids resultiert.

Die Nomenklatur der Amyloidosen orientiert sich am Amyloidprotein und wird nach den Empfehlungen des „International Nomenclature Committee on Amyloidosis“ und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit einem Buchstabencode verschlüsselt [104]: Amyloid-Fibrillenproteine werden durch den Anfangsbuchstaben „A“ gekennzeichnet. Dem Buchstaben „A“ folgt, ebenfalls durch einen Buchstabencode kenntlich gemacht, ohne Leertaste die Kennzeichnung des Vorläuferproteins: z.B. ATTR. Das „TTR“ steht für das Vorläuferprotein Transthyretin (siehe Tab. 2). Der Begriff primäre Amyloidose für die AL Amyloidose ist obsolet, da diese Bezeichnung in Abgrenzung zu den zwischenzeitlich identifizierten hereditären Amyloidosen verwirrend ist. Entsprechend wird auch für die AA Amyloidose der Begriff sekundäre Amyloidose nicht mehr verwendet. Die  $\beta_2$ M Amyloidose stellt eine Form der Amyloidose dar, die bei chronischer Hämodialyse bei niereninsuffizienten Patienten auftreten kann. Die Weiterentwicklung der Dialysemembranen hat binnen der letzten 10 Jahre diese ehemals klinisch relevante Sonderform der Amyloidose ausgelöscht.

#### 4 Klinik der Amyloidosen

Amyloid betrifft beide Geschlechter und kann in jedem Lebensalter auftreten. Auch Kinder können, wenngleich sehr selten, bereits an einer Amyloidose erkranken. Jenseits des 85. Lebensjahres findet sich seniles Amyloid bei jedem Individuum. Die Symptomatik und Klinik hängt von der Verteilung und dem

Ausmaß der Amyloidablagerungen ab. Amyloid kann jedes Organ und jeden Gewebetyp befallen. Es tritt lokal oder systemisch auf. Das Verteilungsmuster des Amyloids hängt maßgeblich von der Grunderkrankung bzw. dem Typ des abgelagerten Amyloidproteins ab (siehe auch Tab. 2).

Es fehlen konkrete epidemiologische Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der verschiedenen Formen der Amyloidosen in der Bundesrepublik.

Die Klinik der verschiedenen Amyloidosen ist sehr unterschiedlich und häufig unspezifisch, so dass eine Amyloidose leicht übersehen werden kann. Die Verfasser gehen von einer Dunkelziffer nicht diagnostizierter Amyloiderkrankungen aus. Darüber hinaus kann ein einzelner Patient gleichzeitig an verschiedenen Amyloidosen erkranken. Häufig ist es der Pathologe, der die Amyloidose zuerst diagnostiziert. Eine bestimmte Konstellation klinischer Symptome kann den Verdacht auf das Vorliegen einer Amyloidose erheben. Die häufigen amyloidassoziierten klinischen Symptome sind, unterteilt nach den Amyloidformen, nachfolgend aufgeführt:

##### 4.1 Klinik der AA Amyloidose (Tab. 3)

Die AA Amyloidose ist eine der Hauptgruppen der generalisierten, systemischen Amyloidosen. Die Bezeichnung AA Amyloidose leitet sich vom Vorläuferprotein Serum-Amyloid A (SAA), einem Akutphaseprotein, ab. Dieser Typ der Amyloidose ist in den meisten Fällen eine schwerwiegende Folgeerscheinung persistierender Entzündungsaktivität, die oftmals mit entsprechender Klinik einhergeht, aber auch inapparent verlaufen kann. Verschiedenartige Krankheitsbilder können bei Chronizität einer Entzündungsaktivität eine AA Amyloidose entwickeln (Tab. 3).

In den letzten Jahrzehnten ist ein Wandel in der Ätiologie der zugrundeliegenden Erkrankungen eingetreten. Während in den 40er Jahren bakterielle Infektionen als Ursache einer AA Amyloidose mit 63,3% überwogen [23], sind in den letzten Jahrzehnten, zumindest in den westlichen Ländern, entzündlich-rheumatische Erkrankungen als Ursache einer AA Amyloidose ganz eindeutig dominierend mit Angaben zwischen 66–76% [21, 60, 61, 67, 68]. In Ländern mit hoher Inzidenz für das familiäre Mittelmeerfieber wie in der Türkei hingegen ist dieses die Hauptursache der AA Amyloidose [42, 208]. Die Tuberkulose spielt heutzutage eine eher untergeordnete Rolle, soweit Daten verfügbar sind. Unter den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist es vornehmlich die rheumatoide Arthritis, die zu dieser schweren Komplikation führen kann. Bei den Kollagenosen, insbesondere beim systemischen Lupus erythematodes, der gewöhnlich ohne die erhöhten Akutphaseproteine CRP und SAA einhergeht, stellt die Entwicklung einer AA Amyloidose eine Rarität dar [165].

Weitere Erkrankungen als Ursache der AA Amyloidose sind entzündliche Darmerkrankungen und maligne Erkrankungen (z.B. Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom, Nierenzellkarzinom, u.a.) mit Angaben zwischen 3–9% bzw. 3–4% [21, 60, 61, 67, 68, 226]. Weiterhin tritt die AA Amyloidose bei der Castleman-Krankheit [53, 98] und bei den hereditären periodischen Fiebersyndromen auf [38, 75]. Vier Typen hereditärer Fiebersyndrome konnten bisher differenziert werden: 1. das familiäre Mittelmeerfieber (FMF, OMIM 249100), 2. das Tumornekrose-Faktor-Rezeptor-assoziierte periodische Fiebersyndrom

**Tab. 2** Humane Amyloidproteine und ihre Vorläuferproteine. Die Nomenklatur folgt den Empfehlungen des „International Nomenclature Committee on Amyloidosis“ und der Weltgesundheitsorganisation [104].

Amyloidprotein	Vorläuferprotein	Systemisch [S] oder lokal [L]	Amyloidose/Grunderkrankung
AL	Immunglobulin Leichtkette	S, L	Multipl. Myelom, Primäre AL Amyloidose
AH	Immunglobulin Schwereketten	S, L	Multipl. Myelom, Primäre AL Amyloidose
ATTR	Transthyretin	S	Familiäre Amyloidpolyneuropathie (Portugiesischer Typ), senile kardiovaskuläre Amyloidose
		L?	Sehnen/Sehnenscheiden
A $\beta$ <sub>2</sub> M	$\beta$ <sub>2</sub> -Mikroglobulin	S	Chronische Hämodialyse
		L?	Gelenke
AA	Serum Amyloid A	S	Sekundär, reaktiv
AApoAI	Apolipoprotein A-I	S, L	Hereditäre systemische Amyloidose Arteriosklerose*
AApoAII	Apolipoprotein A-II	S	Hereditäre renale Amyloidose
AGel	Gelsolin	S	Familiäre Amyloidpolyneuropathie (Finnischer Typ), gittrige Hornhautdystrophie
ALys	Lysozym	S	Familiäre viszerale Amyloidose
AFib	Fibrinogen $\alpha$ -Kette	S	Hereditäre systemische Amyloidose
ACys	Cystatin C	S	Familiäre Amyloidose (Island-Typ)
ABri	ABriPP (oder Bri-L)**	S	Familiäre Demenz (Britischer Typ)
ADan	ADanPP (oder Bri-D)**	L	Hereditäre ophthalmo-oto-encephalica (Dänischer Typ)
A $\beta$	A $\beta$ Vorläuferprotein (A $\beta$ PP)	L	Senile Demenz vom Alzheimer-Typ, Down Syndrom, Amyloidangiopathie
APrP	Prion Protein (Pro) Calcitonin	L	Spongiforme Enzephalopathie Medulläres Schilddrüsenkarzinom
AIAPP	Inselamyloid Polypeptid	L	Langerhans-Inseln (Diabetes mellitus) Insulinom
AANF	Atrionatriuretisches Peptid	L	Herzvorhof, Vorhofflimmern
APro	Prolaktin	L	Hypophyse Hypophysenadenome
AIns	Insulin	L	Iatrogen
AMed	Lactadherin	L	Amyloid der Aortenmedia
AKer	Keratoepithelin	L	Komea, gittrige Hornhautdystrophie
APin	FLJ20513-assoziiertes Protein	L	Pindborg Tumor
ALac	Lactoferrin	L	Komeales Amyloid (Trichiasis)
ASeg	Semenogilin I	L	Samenblase
ATau	Tau Protein	L	Hirn

\* nicht-hereditäres Amyloid mit Ablagerung des Wildtyp-Proteins; \*\* das Amyloidprotein leitet sich vom selben Gen ab. Unterschiedliche Mutationen kodieren verschiedene Amyloidproteine, die sich am C-terminalen Ende um 12 Aminosäuren voneinander unterscheiden.

(TRAPS, OMIM 142680), 3. das Muckle-Wells-Syndrom (OMIM 191900) und das Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS, OMIM 120100) sowie [4] die Hyperimmunglobulinämie D mit periodischem Fiebersyndrom (HIDS, OMIM 260920) [141]. FMF ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit rezidivierenden Fieberschüben und Serositiden, bei der Mutationen im MEFV Gen gefunden werden. Es ist das häufigste hereditäre rezidivierende Fiebersyndrom und tritt gehäuft bei Mittelmeerbewohnern, sephardischen Juden und Armeniern auf. Die AA Amyloidose ist die wichtigste Komplikation des FMF. TRAPS wird autosomal dominant vererbt und wird durch Mutationen des TNF-Rezeptor-1-Gens verursacht. Dem Muckle-Wells-Syndrom und FCAS liegen unterschiedliche Mutationen im CIAS1-Gen zu Grunde, das für das Cryopyrinprotein kodiert und auf Chromosom 1q44 gelegen ist.

**4.1.1 AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen** Aufgrund der großen Bedeutung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen als Ursache der AA Amyloidose werden deren Aspekte eingehend behandelt.

Angaben über die Prävalenz der AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen variieren in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren, wie z.B. diagnostischen Verfahren, klinischem Status, zugrundeliegenden Erkrankungen, Studiendesign sowie Herkunftsland, und schwanken zwischen 2 und 10%. Nach einer finnischen Studie verstarben im Jahr 1987 1666 Patienten mit rheumatoider Arthritis, davon hatten 97 Patienten eine AA Amyloidose. Dieses entspricht einer Prävalenz der AA Amyloidose von 5,8% [137]. Bei der Spondylitis ankylosans wird eine Prävalenz von etwa 2–6% angegeben [74].

Nach dem klinischen Eindruck ist die Inzidenz der AA Amyloidose in den letzten Jahren rückläufig. Zudem manifestierte sich die AA Amyloidose klinisch in den 60er Jahren im Mittel nach 16-jähriger Krankheitsdauer, in den 90er Jahren dagegen erst im Mittel nach 19-jähriger Krankheitsdauer. Mehrere Gründe werden hierfür diskutiert. Zwei Arbeitsgruppen aus Finnland [102, 116] beobachten seit Mitte der 90er Jahre eine Verringerung neuer AA Amyloidosefälle in ihrem Krankengut bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern, führen dies auf einen Wechsel des Therapieregimes mit frühzeitigem Einsatz potenter, immunsuppressiver Substanzen zurück und bewerten dies als einen Rückgang der Inzidenz. Hazenberg [84] hält neben der Intensivierung medikamentöser und operativer Therapiemaßnahmen die effektive Behandlung möglicher Begleitinfektionen und vornehmlich die Verlängerung der präklinischen Phase infolge geringerer Entzündungsaktivität für den scheinbaren Rückgang der Inzidenz ursächlich für verantwortlich. Auszuschließen ist sicherlich eine Änderung der Risikogruppe der rheumatoiden Arthritis, die eine Amyloidose entwickeln [84].

Die Angaben über die Häufigkeit der Organbeteiligung variieren in Abhängigkeit pathologischer oder klinischer Studien. Bei der AA Amyloidose sind hauptsächlich die parenchymatösen Organe, wie Leber, Milz und Niere betroffen [60, 99, 172, 179]. In diesen Organen sind in 80–100% der Fälle Amyloidablagerungen nachweisbar [121, 130, 131]. Bei renalem Befall lagert sich Amyloid vornehmlich zwischen der Basalmembran und dem Endothel der Glomeruli ab, wobei das Mesangium der erste Ort der Amyloidablagerung ist. Im weiteren Verlauf kann der Glomeru-

**Tab. 3** Zugrundeliegende Erkrankungen der AA Amyloidose.

<b>Entzündlich-rheumatische Erkrankungen</b>
▶ Rheumatoide Arthritis
▶ Juvenile chronische Arthritis
▶ Spondylitis ankylosans
▶ Arthritis psoriatica/Spondarthritis psoriatica
▶ Polymyalgia rheumatica mit Arteriitis temporalis
▶ Adulter Morbus Still
▶ M. Behcet
<b>Anderer chronische Entzündungen</b>
▶ Sarkoidose
▶ Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Colitis indeterminata)
▶ Chronische Pankreatitis
▶ Sprue
▶ M. Whipple
▶ Mukoviszidose
▶ Familiäres Mittelmeerfieber
▶ Tumornekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom
▶ Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
▶ Muckle-Wells-Syndrom
▶ Hyperimmunglobulinämie D mit periodischem Fiebersyndrom
<b>Chronisch-infektiös</b>
▶ Tuberkulose
▶ Bronchiektasen
▶ Osteomyelitis
▶ Dekubitus
▶ Chronische Pyelonephritis bei Paraplegikern
▶ HIV-Infektion

lus vollständig mit AA Amyloid ausgefüllt sein. Dieser Typ der Amyloidablagerung kommt bei der rheumatoiden Arthritis in etwa 90% vor. Amyloidablagerungen im Glomerulus führen vornehmlich zur Proteinurie. Bei etwa 10% der Patienten mit AA Amyloidose findet sich ganz wenig oder gar kein Amyloid im Glomerulus, dagegen aber in kleinen und mittleren Gefäßen sowie im Interstitium. Dieser Typ der Amyloidablagerung führt zur Nierenfunktionsstörung, jedoch nicht zur Proteinurie. Das klinische Leitsymptom ist bei der AA Amyloidose die Proteinurie mit Angaben zwischen 85–94%. Die Nierenfunktionseinschränkung dagegen ist meist in einem geringeren Maße nachweisbar. Exakte Angaben fehlen und liegen je nach Definition zwischen 18–85% [82, 99]. Amyloidablagerungen im Gastrointestinaltrakt sind zunächst häufig asymptomatisch. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu Diarrhoen, z.T. im Wechsel mit Obstipation und zu einer Malabsorption. Gelegentlich entwickelt sich auch eine Pseudoobstruktion. Außerdem können schwere gastrointestinale Blutungen auftreten, die sich durch Amyloid der gastrointestinalen Mukosa und damit einhergehender erhöhter Mukosaf fragilität erklären lassen. Trotz quantitativ erheblicher Amyloidablagerung in Leber, Milz oder Nebenniere können die klinischen Zeichen in diesen Fällen vergleichsweise gering, u.U. auch asymptomatisch sein. In seltenen Fällen kann eine Leberamyloidose Zirrhose-ähnliche Komplikationen verursachen. Im Gegensatz zur AL Amyloidose wird in älteren Veröffentlichungen die Herzbeteiligung bei der AA Amyloidose < 10% angegeben [99]. Eine kürzlich erschienene Studie gibt allerdings eine sehr viel höhere Herzbeteiligung an [202]. In dieser Studie wurden 42 Patienten mit AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bis zu 18 Jahre verfolgt. Innerhalb von 10 Jahren verstarben 24 Patienten, bei denen 11

eine AA Amyloidose des Herzens aufwiesen (26,2%). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Herzbeteiligung beträgt 31% und bei fehlender Herzbeteiligung 63% [202]. Eine Pankreasbeteiligung kann sich exzeptionell in einer Pankreatitis und eine Schilddrüsenbeteiligung in einer Amyloidstruma und/oder Hypothyreose manifestieren [126].

#### 4.1.2 AA Amyloidose bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Die AA Amyloidose ist bei der CED eine seltene, aber wichtige Folgeerkrankung [29]. Bei der Colitis ulcerosa stellt sie eine Rarität dar. Wahrscheinlich erkranken weniger als 0,1% der Patienten mit einer Colitis ulcerosa an einer AA Amyloidose. Sehr viel häufiger tritt sie als Folge des Morbus Crohn auf (1–5%). Allerdings fehlen größere epidemiologische Daten auch hier [217]. Eine der besten Untersuchungen stammt aus dem Mount Sinai Hospital, New York [76]. 25 von 3050 Patienten mit CED entwickelten eine AA Amyloidose. Davon litten 22 an einem Morbus Crohn und nur drei an einer Colitis ulcerosa. Überwiegend Männer erkrankten an einer AA Amyloidose (16 (73%) von 22; wobei im Gesamtkollektiv das Verhältnis Männer zu Frauen ausgeglichen war). Bei den Patienten waren in abnehmender Häufigkeit die Niere, der Gastrointestinaltrakt, die Milz, Leber, Pankreas und Herz betroffen. Klinisch ist zumeist die Nierenbeteiligung krankheitsführend mit nephrotischen Syndrom und Proteinurie, aber auch eine Kardiomyopathie kann im Vordergrund stehen. Ein Darmbefall kann seinerseits zu Diarrhoen und Malabsorption führen und ist leicht mit der Crohn-Symptomatik zu verwechseln [220]. Von einer Dunkelziffer nicht diagnostizierter Amyloiderkrankungen bei CED ist auszugehen.

Die Manifestation der AA Amyloidose als Folge einer CED tritt zwischen 10 und 20 Jahren nach Ausbruch der Grunderkrankung auf. Die inflammatorische Aktivität des Morbus Crohn beeinflusst maßgeblich den klinischen Verlauf. Die therapeutische Intervention einschließlich operativer Beseitigung seiner Komplikationen, wie z.B. Fisteln, kann als Folge der Antinflammation das Voranschreiten der AA Amyloidose verlangsamen oder stoppen.

#### 4.2 Klinik der AL Amyloidose

Der Amyloid-Leichtketten(AL)-Amyloidose liegt eine klonale Plasmazellerkrankung zugrunde. Pathophysiologisch kommt es nach der Expansion eines Plasmazellklons im Knochenmark zur Bildung von monoklonalen Leichtketten oder Leichtkettenfragmenten, die sich u.U. im Interstitium verschiedener Organe zu Fibrillen zusammenlagern, die Organfunktion beeinträchtigen und schließlich zum Organversagen führen können. Bei ca. 80% der Patienten mit AL Amyloidose liegt eine monoklonale Gammopathie und bei 20% ein Multiples Myelom vor. Umgekehrt findet sich bei ca. 10% der Patienten mit Multiplem Myelom eine AL Amyloidose. Die am häufigsten betroffenen Organe sind Niere, Herz, Darm, Leber und autonomes Nervensystem [47]. Das klinische Bild kann je nach Befallsmuster verschiedener Organe sehr variieren [183] und die Diagnosestellung erschweren, insbesondere wenn primär nicht an eine Amyloidose gedacht wird, da es sich um eine sehr seltene Erkrankung handelt. Die Inzidenz beträgt in der nordamerikanischen Bevölkerung 5–13 Personen pro Million im Jahr [183]. Für die europäische Bevölkerung existieren keine epidemiologischen Daten.



Die häufigste Erstmanifestation der AL Amyloidose ist das nephrotische Syndrom mit Unterschenkelödemen, Proteinurie, später Pleuraergüssen und Aszites. Im Frühstadium ist die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt, später kann es zur Niereninsuffizienz mit Fortschreiten bis zur Dialysepflichtigkeit kommen. Unterschenkelödeme unklarer Ursache können ein Frühsymptom sein [182]. Bei der führenden kardialen Beteiligung ist die Belastungsdyspnoe das führende Erstsymptom. Unklarer Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit wie plötzliches Unvermögen, Treppen zu steigen, aber auch Belastungsdyspnoe sind hier die Frühsymptome. Herzrhythmusstörungen, insbesondere hochgradige ventrikuläre Herzrhythmusstörungen mit ventrikulärer Extrasystolie und Pausen mit Synkopen als Frühsymptom können auftreten. Im Spätstadium der kardialen AL Amyloidose kommt es zur rasch fortschreitenden Herzinsuffizienz. Nicht selten ist die myokardiale Funktionsstörung mit einer Störung des autonomen Nervensystems gepaart. Dies kann zur schweren posturalen Hypotonie und vagalen Dysregulation führen. Bei führender gastrointestinaler Beteiligung kommt es initial zu abdominellen Beschwerden, oft einhergehend mit Durchfällen, Völlegefühl und ggf. zum raschen Gewichtsverlust. Die Leberamyloidose manifestiert sich in der Regel mit Hepatomegalie und kann zum Ausfall der Leberfunktion mit Synthesestörung, Kachexie und Aszites bis zum Leberversagen führen. Therapieresistente Pleuraergüsse können durch Pleurabeteiligung bedingt sein [16]. Die seltene AL Amyloidose der Milz äußert sich in der Organvergrößerung und birgt die Gefahr der Ruptur. Die Beteiligung der Lunge und des Bronchialsystems ist selten und kann sich mit Hämoptysen und Reizhusten manifestieren, aber auch zur restriktiven Ventilationsstörung führen.

Das Auftreten einer Polyneuropathie ist für die AL Amyloidose sowie für die ATTR Amyloidose (s.u.) typisch. Insgesamt tritt sie bei 15–35% der Patienten auf, und ist bei etwa 10% das Erstsymptom. Die Neuropathie beginnt mit schmerzhaften Dysästhesien in den Beinen und ist progredient. Schmerz und Temperaturempfinden sind typischerweise vermindert bevor die Pallästhesie oder Berührungsempfinden betroffen sind. Später folgen auch distal symmetrische Paresen. Fast alle Patienten entwickeln im Verlauf eine autonome Mitbeteiligung mit Völlegefühl bis zur Gastroparese, Störung der Harnblasenfunktion und Darmentleerung, erektile Funktionsstörung, Blutdruckregulationsstörung und Neigung zu vagalen Synkopen. Etwa 25% der Patienten erkranken im Verlauf an einem assoziierten Karpaltunnel-Syndrom, das durch Amyloidablagerungen im Retinaculum flexorum des Handgelenks verursacht wird. Die Konstellation aus schmerzhaften distalen Dysästhesien, autonomer Dysfunktion und einem uni- oder bilateralen Karpaltunnel-Syndrom in der Vorgeschichte sollte Anlass sein, eine Amyloidose differentialdiagnostisch zu erwägen. Von der AL Amyloidneuropathie sollte die Amyloidmyopathie mit langsam progredienter proximal symmetrischer Muskelschwäche abgegrenzt werden. Die Amyloidmyopathie ist meist mit einer AL Amyloidose assoziiert, ist aber auch bei ATTR- und AGel Amyloidosen beschrieben worden [193, 194].

Selten manifestiert sich die AL Amyloidose in Form von Lymphknotenschwellungen und kann sowohl periphere als auch zentral gelegene Lymphknoten befallen. Relativ selten ist das Karpaltunnel-Syndrom das erste Zeichen der Erkrankung, sollte aber immer Anlass zur weiteren Abklärung geben, da es der systemischen Manifestation einer AL Amyloidose oder eines Mul-

tiplen Myeloms zeitlich vorausgehen kann. Pathognomonisch für eine AL Amyloidose ist die Beteiligung der Zunge (Makroglossie).

### 4.3 Klinik der hereditären systemischen Amyloidosen (ATTR, AApoAI, AApoAII, AFib)

**4.3.1 Klinik der ATTR Amyloidose** Die ATTR Amyloidose stellt die häufigste erbliche Amyloiderkrankung dar. Der Vererbungsmodus ist autosomal dominant. Transthyretin (TTR; früher Präalbumin) ist ein Transportprotein und bindet das Retinol-bindende Protein und Thyroxin im Plasma. Amyloidogene Varianten des TTR führen in der Regel zu keiner klinisch relevanten Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion oder der Homöostase des Vitamins A. Die Synthese der amyloidogenen TTR-Varianten scheint herunterreguliert zu sein, die Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 50 Stunden [177]. TTR wird überwiegend in der Leber synthetisiert, zu geringen Mengen auch in der Retina und im Plexus choroideus.

TTR (OMIM #176300) stellt ein Protein mit 127 Aminosäuren dar. Das Gen ist auf dem Chromosom 18q11.2-q12.1 lokalisiert. Mehr als 75 amyloidogene TTR-Varianten sind bis heute bekannt [127]. Die häufigste Mutation (GTG zu ATG) bedingt eine Substitution von Valin durch Methionin (Val30Met). Die ATTR Amyloidose tritt gehäuft in Portugal, in Nordschweden und bestimmten Regionen Japans (Arao, Ogawa) auf [178]. In Portugal und Schweden kommt nahezu ausschließlich die TTR<sub>Val30Met</sub>-Variante als Ursache der ATTR Amyloidose vor. Die Prävalenz erreicht in einigen Regionen Portugals bis zu 1:1000 Einwohner. Obwohl eine definitive Genotyp/Phänotyp Relation nicht belegt ist, gibt es bestimmte Mutanten, die zu einem frühzeitigeren und progredienteren Verlauf insbesondere mit Herzbeteiligung neigen.

Die erste familiäre ATTR<sub>Val30Met</sub> Amyloidose beschrieb 1952 Andrade in der Region Oporto in Portugal [8]. Im Vordergrund stehen die Amyloidablagerungen im peripheren und autonomen Nervensystem, weshalb die Erkrankung früher auch als Familiäre Amyloidpolyneuropathie (FAP I) bezeichnet wurde. Die progredient verlaufende sensomotorische und autonome Polyneuropathie geht oftmals im Alter zwischen 30 und 70 Jahren mit erektiler Dysfunktion, gastrointestinalen Beschwerden, Malabsorption und restriktiver Kardiomyopathie einher. Bei der ATTR<sub>Val30Met</sub> Amyloidose ist das Karpaltunnel-Syndrom untypisch, dabei ist das Karpaltunnel-Syndrom ein Leitsymptom der ATTR<sub>Ile84Ser</sub> Amyloidose (früher FAP II), bei der es wiederum nicht zu einer autonomen Mitbeteiligung kommt. In Abhängigkeit von der geographischen Region, sind Alter der Erstsymptomatik, Verlauf der Erkrankung und dessen phänotypische Erscheinungsbild unterschiedlich [159].

Bis vor einigen Jahren wurde die hereditäre Amyloidose als seltene portugiesische Erkrankung betrachtet. Inzwischen weiß man, dass sie überall in der Welt vorkommt. Die Inzidenz zeigt dabei beträchtliche geographische Unterschiede, teilweise mit ausgeprägten regionalen Häufungen. Die häufige Met30-Variante zeigt einen frühen (Beginn um das 30. Lebensjahr, portugiesischer Typ) und einen späten (Beginn 50.–70. Lebensjahr, schwedischer Typ) Altersgipfel. In Deutschland kommen beide Formen vor. Unbehandelt hat die ATTR Amyloidose eine schlechte Prognose. Innerhalb weniger Jahre bestimmen Invalidisierung durch Polyneuropathie, schwere Herzrhythmusstörungen, Sym-

ptome der Kardiomyopathie, kaum zu beeinflussende Diarrhöen mit Malabsorption und Kachexie und ausgeprägte orthostatische Hypotonien das klinische Bild [7]. Eine restriktive Kardiomyopathie tritt gehäuft auf. Herzrhythmusstörungen können auch ohne Zeichen einer Kardiomyopathie auftreten und bei nicht rechtzeitiger Diagnose und Intervention zum Tod führen.

Patienten mit der sich früh manifestierenden Met30-Mutation zeigen Symptome von Seiten des Magen-Darm-Traktes [203]. Bei einer großen Familie im südhessischen Raum standen neben autonomen Symptomen Übelkeit, Völlegefühle und Blähungen am Beginn der Symptomatik. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine Obstipation, die später von Durchfällen durchbrochen wird [204]. Bei japanischen Patienten stehen dagegen Durchfälle am Beginn der gastrointestinalen Symptomatik [203]. In späteren Stadien bestimmen Malabsorption und Mangelernährung mit der Folge von Gewichtsverlust und Infektionsneigung das klinische Bild [200]. Ein schlechter Ernährungszustand, gemessen als Body Mass-Index (BMI), korreliert mit einer schlechten Prognose. Bereits 1962 wurde die ATTR<sub>Leu111Met</sub> Amyloidose beschrieben (Frederiksen-Syndrom), bei der der Herzbefall im Vordergrund steht [52].

Auch die Nieren sind bei ATTR Amyloidosen häufig betroffen. Der Befall manifestiert sich aber erst in späteren Stadien und ist prognostisch weniger entscheidend. Der Verlauf der Nierenamyloidose bei ATTR Amyloidosen unterscheidet sich damit grundlegend von dem der AL Amyloidosen, bei denen der Nierenbefall als prognostisch sehr ungünstig einzustufen ist, und demjenigen bei den AApoAI Amyloidosen, bei denen der Nierenbefall sogar im Vordergrund steht (s.u.). Dialysepflichtig werden nach den portugiesischen Erfahrungen nur etwa 10% der Patienten [17]. Der Verlauf kann durch aufsteigende Blaseninfektionen kompliziert werden, die ihrerseits oft Folge von Blasenentleerungsstörungen sind. Auf Zeichen einer Blaseninfektion sollte daher sorgfältig geachtet und im Bedarfsfall die entsprechenden Schritte eingeleitet werden. Eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz stellt eine Indikation zur kombinierten Leber-Nieren-Transplantation dar. Die Lebertransplantation (LTx) bei ATTR Amyloidose stoppt das Fortschreiten der Niereninsuffizienz nach der passageren postoperativen Verschlechterung [18].

Eine weitere typische Manifestation ist der Befall des Auges. Ablagerungen finden sich in der Bindehaut, Iris und dem Glaskörper [80]. Klinisch resultieren Glaskörpertrübungen (Nachweis durch Spiegelung im polarisierten Licht) und Glaukome [105]. ATTR Amyloidosen stehen in dieser Hinsicht in deutlichem Gegensatz zu den AGel Amyloidosen, bei denen der Augenbefall regelmäßig ein Frühsymptom ist. Da das Augenamyloid vornehmlich aus der Retina stammt, hat die LTx hier keinen protektiven Effekt [7]. Die Therapie besteht im Glaskörperersatz in Verbindung mit einer intraoperativen Laserkoagulation der Retina [109].

Selten gibt es ATTR Amyloidosen, bei denen Amyloid bevorzugt im ZNS abgelagert wird [19]. Sie werden je nach Symptomatik als familiäre leptomeningeale oder meningovaskuläre Amyloidosen bezeichnet [14, 41, 156]. Das klinische Bild ist von Demenz, Ataxie, Spastik, Krampfanfällen, Sehstörungen und Hydrozephalus, aber auch rezidivierenden intrazerebralen oder

subarachnoidalen Blutungen gekennzeichnet [51, 124]. Auch die Met30-Mutation kann in Einzelfällen zu massiven leptomeningealen Ablagerungen führen [90, 173].

**4.3.2 Klinik der AApoAI- und AApoAII Amyloidose** Apolipoproteine stellen den Proteinanteil der Lipoproteine im Blut dar und zeichnen sich durch amphiphile Strukturen aus. Interessanterweise scheint im Rahmen der Proteolyse von Apolipoproteinen durch die Generierung N-terminaler hydrophiler Fragmente eine Amyloidneigung zu bestehen, die im Falle bestimmter Mutationen zu einer frühzeitigen Amyloidose führen kann [9]. Interessanterweise konnte bisher keine extrazerebrale Amyloidose für eine Variante des Apolipoprotein E nachgewiesen werden. Apolipoprotein AI (ApoA-I) ist die Hauptprotein Komponente des Lipoproteins hoher Dichte. Amyloidogen sind N-terminale Fragmente mit genetisch bedingten Änderungen [57]. Bisher sind elf verschiedene Mutationen bekannt (OMIM #107680). Schon 1969 wurde die AApoA<sub>Cyl26Arg</sub> Amyloidose publiziert (früher FAP III), bei der die Polyneuropathie der Füße und Hände dominiert [212]. Die anderen mit diesen Mutationen assoziierten Amyloidosen befallen vorwiegend die Niere („hereditäre Nierenamyloidose“), das Herz und die Leber. Im Alter können Amyloidherde auch nicht-mutiertes ApoA-I enthalten.

AApoAII Amyloidosen manifestieren sich als langsam progredientes nephritisches Syndrom. Bisher sind vier Mutationen bekannt (OMIM 107670). Interessanterweise gibt es verschiedene Hinweise über die Beteiligung von ApoA-II an senilen und systemischen Amyloidosen [210].

**4.3.3 Andere erbliche Amyloidosen** Fünf weitere Proteine sind bekannt, bei denen genetische Veränderungen zu systemischen oder organbezogenen Amyloidosen führen. Hierzu zählen die AGel Amyloidose (AGel<sub>Asp187Asn</sub> Amyloidose, früher FAP IV mit Befall der Cornea, der Haut und der Hirnnerven), die ALys- und AFib Amyloidose sowie die familiären meningovaskulären Amyloidosen, die durch mutantes Cystatin C (ACys Amyloidose; isländischer Typ) und durch Mutationen im BRI-Gen (ABri Amyloidose; familiäre Demenz vom britischen Typ) bedingt sind.

## 5 Diagnostik – Klinische Untersuchungsverfahren (Tab. 4)



Die verschiedenen Amyloidosen rufen sehr unterschiedliche klinische Krankheitsbilder hervor, können teilweise auch sehr variabel in ihrer Ausprägung sein und müssen differentialdiagnostisch gegen sehr viele Krankheiten abgegrenzt werden. Aus diesem Grunde sollte der Umfang der klinischen Diagnostik sorgfältig abgewogen werden. Die Diagnose „Amyloid“ kann nur histologisch gesichert werden. Die Klassifikation des Amyloidproteins oder der hohe klinische Verdacht (z.B. bei dazu passender Vorerkrankung oder Familienanamnese) sollte dann das weitere diagnostische Prozedere bestimmen. Tab. 4 gibt einen Überblick über die Basisdiagnostik, spezifische Diagnostik und organbezogene Diagnostik und ordnet sie auch den verschiedenen Amyloidosen zu. Darüber hinaus dient sie auch dazu, nach z.B. histologischer Diagnosesicherung das Ausmaß der Erkrankung bzw. das Krankheitsstadium und damit auch die Prognose zu bestimmen. Die für die verschiedenen Amyloidosen gezielt einzusetzenden Untersuchungen werden dann nachfolgend noch gesondert behandelt.

Tab. 4 Klinische Diagnostik der Amyloidosen.

Basisdiagnostik	AA	AL	ATTR	Andere Hereditäre
Anamnese einschließlich Familienanamnese	x	x	x	x
Körperliche Untersuchung	x	x	x	x
Differentialblutbild, ggf. Blutaussstrich	x	x	x	x
Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff	x	x	x	x
Gesamteiweiß, Proteinelektrophorese, Bilirubin	x	x	x	x
AP, GGT, ASAT, ALAT, CHE, Albumin, INR	x	x	x	x
TSH, FT3, FT4	x	x	x	x
CRP, BSG	x	x	x	x
Elektrokardiogramm	x	x	x	x
Röntgen Thorax	x	x	x	x
<b>Spezifische Diagnostik</b>				
24 Stunden Urinanalyse für Kreatinin Clearance, Proteinurie, Albuminurie, Bence Jones Proteinurie, Proteinelektrophorese und Immunfixation im Urin (ggf. eingeengt)	x	x	x	x
Proteinelektrophorese im Serum, Immunfixation im Serum, quantitative Immunglobuline		x		
Globale Gerinnungstests wie PTT, speziell: Faktor X Aktivität [24, 135]		x		
Knochenmarkzytologie und Histologie: Plasmazellanteil, lymphoproliferative Erkrankungen (M. Waldenström, B – NHL), Amyloidnachweis im Knochenmark		x		
<b>In klinischen Studien bei AL Amyloidose:</b>				
Freie Leichtketten im Serum (serum free light chains) [115]		x		
<b>Organbezogene Diagnostik</b>				
Röntgen des Skeletts (Pariser Schema, nicht Knochenzintigraphie, diese meist unergiebig)		x		
Echokardiographie mit Beurteilung der Septumdicke und Herzwanddicke, der linksventrikulären Pumpfunktion und insbesondere der diastolischen Funktion (restriktive Funktionsstörung, myokardiale Texturstörung)	x	x	x	x
ggf. weiterführende kardiologische Diagnostik		x	x	x
Kardiale Labordiagnostik: kardiale Troponine TNT, TNI, N–terminales pro-BNP haben nach neuesten Studien prognostische Bedeutung und ermöglichen Risikostratifizierung; evtl. Myokardbiopsie		x	x	x
Kipptischuntersuchung (RR Verhalten zur Beurteilung der Kreislaufdysregulation)	x	x	x	x
Langzeit EKG (ventrikuläre Herzrhythmusstörungen, Frequenzvariabilität)		x	x	x
eventuell elektrophysiologische Untersuchung	x	x	x	x
Lungenfunktionsprüfung bei Symptomatik		x		
Sonographie des Abdomens: Lebergröße und -struktur, Milzgröße, Nierengröße und Nierenparenchymstruktur, Resthamvolumen, Aszites	x	x	x	x
Nervenleitgeschwindigkeit abhängig von der Symptomatik		x	x	x
Augenspiegeluntersuchung im polarisierten Licht			x	x
Myographie abhängig von der Symptomatik		x	x	x
<b>Spezielle Diagnostik</b>				
Molekulargenetik	x		x	x

## 5.1 Prozedere bei Verdacht auf AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und hereditären Fiebersyndromen

Der prognostisch entscheidende Faktor bei der AA Amyloidose quoad vitam ist der Nierenbefall mit den klinischen Zeichen der Proteinurie und der Kreatininerhöhung. Diese Symptome weisen bereits auf eine manifeste Nierenamyloidose hin. Für die Frühdiagnose der Nierenamyloidose müssen deshalb andere Kriterien herangezogen werden. Da klinische Zeichen fehlen, ist die Diagnose einer Amyloidose im präklinischen Stadium nur histologisch möglich. Als Screening-Methode eignet sich z.B. eine Fettaspirationsbiopsie (s.u.).

Um die Indikationsfindung zur Biopsie zu optimieren, wurde in einer prospektiven Studie [43, 44] ein sog. Aktivitätsindex unter Bündelung der üblichen Screening-Entzündungsparameter mit dem Ziel einer hohen Sensitivität erstellt (BSG < 45 mm n.W., CRP < 50 mg/l, Alpha-2-Globulin > 11,6 rel.% (bzw. >1,04 g/dl), Serum-Albumin < 55,7 rel.% (bzw. < 3,36 g/dl)).

Im pädiatrischen Krankengut wird bei hohem klinischen Verdacht ebenfalls zunächst eine Fettaspirationsbiopsie (s.u.) empfohlen. Wenn Amyloid nicht nachweisbar ist, kann ein Proben-sammelfehler durch eine zweite Fettaspirationsbiopsie überprüft werden. Falls bei weiter bestehendem Verdacht auch die zweite Fettaspirationsbiopsie kein Amyloid nachweisen konnte, wird die Organbiopsie eines klinisch symptomatischen Organs empfohlen, das das geringste Risiko einer punktionsassoziierten Komplikation trägt.

## 5.2 Prozedere bei Verdacht auf AL Amyloidose

Die Diagnostik der lambda( $\lambda$ )- oder kappa( $\kappa$ )-Leichtkettenamyloidose beruht auf histologischer Untersuchung des Biopsiematerials aus den betroffenen Organen. Es sollte sowohl die Kongo-rotfärbung als auch die Immunhistochemie durchgeführt werden [79, 80]. Die Diagnose wird unterstützt durch den systemischen Nachweis der klonalen Plasmazellerkrankung mittels positiver Immunfixation im Serum oder im 24-Stunden-Sammelurin. Der Nachweis einer klonalen Plasmazellvermehrung im Knochenmark oder der Nachweis einer pathologischen Verteilung der freien Serumleichtketten können ebenfalls zur Diagnostik beitragen.

Die Diagnostik der systemischen Ausbreitung und der Organbeteiligung ist eine interdisziplinäre Aufgabe. Idealerweise sollten alle Patienten durch einen Spezialisten für Hämatologie, Kardiologie, Nephrologie, Hepatogastroenterologie und Neurologie und je nach Bedarf durch Spezialisten anderer Disziplinen untersucht werden. Die aufwendige Diagnostik dient zur Beurteilung der systemischen Ausbreitung, zur Einschätzung der Prognose und zur Festlegung der optimalen Therapiemodalität.

### 5.2.1 Spezielle Hinweise zur oben genannten Diagnostikliste:

**Anamnese:** Müdigkeit, Gewichtsverlust, Ruhe- oder Belastungs-dyspnoe, körperliche Belastbarkeit, Leistungsknick, Gehstrecke, Fähigkeit zum Treppensteigen, Nykturie, Völlegefühl, Diarrhoe, Gewichtszunahme bei Ödemen, erektile Dysfunktion, vagale Synkopen, tachykarde Herzrhythmusstörungen, kardiale Synkopen, Karpaltunnel-Syndrom, de Quervain-Syndrom (=Tendovaginitis stenosans), schmerzhafte Polyneuropathie, Muskelschwäche, Blutungsneigung, Thrombosen, Familienanamnese.

**Körperliche Untersuchung (ausgewählte diagnostische Hinweise):** Bestimmung des Performance-Status nach WHO, Bestimmung des Ernährungsstatus inklusive BMI, posturale Hypotonie, Hautveränderungen (subkutane Blutungen), Blutungsneigung, Nageldystrophie, Haarwuchsstörung, Beinödeme, Anasarka, Jugularvenenfüllung, Herzauskultationsbefunde, Aszites, Pleurergüsse, Hepatomegalie, Splenomegalie, Lymphknotenvergrößerung, Makroglossie, submentale Weichteilschwellung, Polyneuropathiezeichen, Polyneuropathiegang.

**Laboruntersuchungen und apparative Untersuchungen:** siehe Tab. 4

**Diagnostische Kriterien für das Vorliegen einer Organbeteiligung bei AL Amyloidose** [59]: Kardiale Beteiligung ist wahrscheinlich, wenn in der Echokardiographie die Septumdicke oder die Hinterwanddicke von mehr als 11 mm in Abwesenheit einer hypertensiven oder valvulären Herzerkrankung gefunden wird und/oder wenn im Elektrokardiogramm eine Niedervoltaage von  $< 0,5$  mV in den Brustwandableitungen vorliegt.

Renale Beteiligung ist wahrscheinlich bei Vorliegen einer Proteinausscheidung im Urin von mehr als  $> 500$  mg/Tag. Bei der AL Amyloidose besteht die Proteinurie, im Gegensatz zum Multiplen Myelom, hauptsächlich aus Albumin und ggf. einem geringen Anteil an Bence-Jones-Protein. Periphere Ödeme oder Serumkreatinin von mehr als 2 mg/dl in Abwesenheit einer anderen Nierenerkrankung deuten auf eine Nierenbeteiligung hin, wenn AL Amyloidose bereits in einem anderen Organ diagnostiziert wurde.

Eine Hepatomegalie ( $> 15$  cm in der MCL) ohne eine Herzinsuffizienz und/oder eine Erhöhung der alkalische Phosphatase auf mehr als das 1,5fache der oberen Normgrenze machen eine AL Amyloidose der Leber wahrscheinlich.

Auf eine gastrointestinale Beteiligung können Diarrhoen und/oder ein ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts hinweisen.

Eine neurologische Beteiligung ist wahrscheinlich bei Zeichen einer distal betonten sensomotorischen Polyneuropathie oder bei Zeichen einer autonomen Polyneuropathie, insbesondere wenn orthostatische Hypotension, Störung der Herzfrequenzvariabilität, Herzfrequenzstarre, Magenentleerungsstörung mit Völlegefühl und Übelkeit, chronische Diarrhoe, Harnblasenentleerungsstörung oder erektile Dysfunktion vorliegt.

### 5.3 Prozedere bei Verdacht auf hereditäre Amyloidose

Auf dem Boden eines klinischen Verdachts ist auch bei den hereditären Formen zwingend der Nachweis des Amyloids aus Geweben zur Diagnosesicherung zu führen, selbst dann, wenn eine positive Familienanamnese vorliegt. Bei Erstdiagnose ist im Falle eines Amyloidnachweises die weitere Typisierung erforderlich. Wird ein Amyloidprotein identifiziert, das einer hereditären Amyloidose zugeordnet werden kann, sollte diese durch eine sorgfältige Familienanamnese geprüft werden. Eine unauffällige Familienanamnese schließt eine hereditäre Amyloidose nicht aus. Die zu Grunde liegende Mutation kann molekularbiologisch gesichert werden. Sollte wie beim Transthyretin ursächlich eine Proteinvariante festgestellt werden, die im Wesentlichen durch die Leber synthetisiert wird, gibt es die Option der

Lebertransplantation. Hierfür ist jedoch zur Bestätigung der Genmutation die weitere proteinchemische und/oder genetische Abklärung eine zwingende Voraussetzung.

Bei bekannter familiärer Amyloidose ist eine präsymptomatische und pränatale Diagnostik genetisch möglich. Da die Erstsymptomatik in der Regel erst im Erwachsenenalter auftritt und weiterhin die symptomatische Therapie neben der Lebertransplantation lediglich als Optionen vorhanden sind, kann ein Screening auf genetisch betroffene Personen in Familien von identifizierten Genträgern auf individueller Basis z.B. ab 18 Jahren empfohlen werden.

## 6 Diagnostik – Histologische Untersuchungsverfahren

Per definitionem kann Amyloid nur morphologisch diagnostiziert werden. Es gibt bislang keinen klinischen, serologischen oder radiologischen Test, der die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe ersetzt.

### 6.1 Die Kongorotfärbung

Die Kongorotfärbung gilt als Goldstandard für den Nachweis des Amyloids. Puchtlers Kongorotfärbung in Verbindung mit der Polarisationsmikroskopie ist hochspezifisch für den Nachweis des Amyloids [164]. Es hat jedoch eine begrenzte Sensitivität. Kleinste Amyloidablagerungen werden leicht übersehen. Die Sensitivität lässt sich durch Anfertigen dickerer Paraffinschnitte steigern (5–10  $\mu$ m anstatt der 2–5  $\mu$ m dicken Schnitte). Die kongorotgefärbten Schnittpräparate können auch im Fluoreszenzmikroskop ausgewertet werden: Amyloid weist eine gelborange Fluoreszenzfarbe auf [120]. Es muss jedoch ausdrücklich angemerkt werden, dass die Fluoreszenz nicht spezifisch ist und eine grüne Polarisationsfarbe im polarisierten Licht gesucht werden muss.

### 6.2 Elektronenmikroskopie

Elektronenmikroskopisch besteht Amyloid aus starren, nicht-verzweigten Mikrofibrillen variabler Länge, mit einem Querdurchmesser von 10 nm. Der Nachweis extrazellulärer Mikrofibrillen wurde lange als diagnostisch für Amyloid gewertet. Inzwischen ist bekannt, dass eine Reihe von Erkrankungen mit biochemisch unterschiedlichen Ablagerungen von Mikrofibrillen einhergehen [110]. Einige dieser Erkrankungen weisen Ähnlichkeiten mit „typischen“ Amyloidfibrillen auf. Die Kongorotfärbung und der immunhistologische Nachweis von Amyloid P-component erlauben die Unterscheidung zwischen Amyloid und anderen, nicht-amyloidogenen Fibrilopathien [110].

### 6.3 Fettaspirationsbiopsie (FAB)

Die Diagnose Amyloid kann prinzipiell an jedem amyloidhaltigen Gewebe gestellt werden. Hierzu eignet sich u.a. die Fettaspirationsbiopsie (FAB) [219]. Subkutanes Fettgewebe wird mit Hilfe einer Einmalspritze und einer Kanüle mit einem Innendurchmesser von 0,7–1,2 mm aspiriert, auf einem Glasobjektträger ausgestrichen, getrocknet und mit Kongorot gefärbt. Eine Lokalanästhesie ist i.d.R. nicht erforderlich. Es sollte darauf geachtet werden, dass auch wirklich Fettgewebsfragmente gefasst werden und nicht nur „Fettaugen“. Die FAB wird meistens von der Bauchdecke entnommen. Für den Nachweis von Amyloid ist die FAB eine einfache Methode. Man benötigt keine spezielle apparative Ausstattung und kann eine Probe unter ambu-



lanten Bedingungen gewinnen. Auch wiederholte Probeentnahmen sind möglich. Die FAB birgt bei korrekter Anwendung lediglich die Gefahr eines Hämatoms und ist gerade für den Einsatz im pädiatrischen Krankengut wegen seiner geringen Komplikationsrate besonders geeignet. Amyloid wurde mit einer Inzidenz von 6–11% in FABs nachgewiesen [10, 39, 58, 125]. Die FAB ist somit nicht als genereller Screeningtest geeignet [58, 111]. Der große Vorzug der FAB liegt in ihrem prädiktiven Wert (nahezu 100%) für das Vorliegen einer systemischen Amyloidose. Die FAB kann auch dann noch eingesetzt werden, wenn die Leber- oder Nierenbiopsie wegen eines zu hohen Komplikationsrisikos schon kontraindiziert ist. Nachteilig ist, dass die FAB eine geringere Sensitivität aufweist als die Nieren- und Rektumbiopsie. Studien mit angemessenen Kontrollen wiesen der FAB eine Sensitivität für das Vorliegen einer systemischen Amyloidose von 35–84% zu. Die Sensitivität der FAB hängt dabei von der Menge des gewonnenen Gewebes ab. Verschiedene Amyloidtypen ließen sich bislang mit der FAB nachweisen. Hierzu zählen die AA-, AApo AI-, AApoAII- [224], AFib- [209], AL-, ALys- [153] und ATTR Amyloidose. Bestimmte Formen systemischer Amyloidosen scheinen dem Nachweis zu entgehen, wie z.B. das  $\text{A}\beta_2\text{M}$ -Amyloid [145, 214] und die mit dem familiären Mittelmeerfieber einhergehende AA Amyloidose [205]. Das mit einer FAB gewonnene Material kann auch elektronen- und immunelektronenmikroskopisch untersucht werden [11]. Es gestattet den Einsatz der Immunhistologie, Immunodiffusion [218], des enzymgekoppelten Immunabsorptionsassays [83, 144, 145], der Gelelektrophorese und des Western Blots [103]. Die begrenzte Anzahl an Objektträgern, die mit einer FAB gewonnen werden kann, begrenzt den Einsatz von Zusatzuntersuchungen, wie z.B. der Immunhistologie.

#### 6.4 Biopsien aus der Mundhöhle und dem Gastrointestinaltrakt

Für den Nachweis von Amyloid bieten sich auch Biopsate aus der Mundhöhle und dem Gastrointestinaltrakt an. Die Biopsie der Gingiva [32, 114] und kleinen Speicheldrüsen [31, 32, 48, 49] benötigt kein Endoskopiebesteck. Dahingegen benötigt man für die Biopsie der Magen-, Dünndarm-, Dickdarm- und Rektumschleimhaut wahlweise ein starres oder flexibles Endoskopiebesteck. Bezüglich der Sensitivität des Amyloidnachweises liegen Magen-, Duodenum- und Rektumbiopsien höher als die FAB. Weiterhin sind umfangreichere immunhistologische Untersuchungen möglich [20, 48, 111]. Amyloid liegt vaskulär und interstitiell vor und kann in allen Schichten der Magen-Darmwand auftreten. Amyloid findet sich dabei häufiger in der Submukosa als in der Muscularis mucosae und Mukosa [168, 169, 222]. Die Rektumbiopsie ist ein Standardverfahren für den Nachweis von Amyloid [55]. Die Sensitivität des Nachweises schwankt von 69–97% und wird maßgeblich von der Menge des gewonnenen Biopsates beeinflusst [2, 48, 65, 106, 114]. Es ist in bis zu 60% der Fälle mit einem falsch negativen Nachweis zu rechnen, wenn die Submukosa nicht enthalten ist [169]. Amyloid lässt sich auch in Biopsaten des Magens und Duodenums nachweisen. Bei ca. 7–13,3% der Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis wird hier Amyloid abgelagert [107, 111].

#### 6.5 Die Suralnerv- und Muskelbiopsie

Zur Abklärung einer amyloidinduzierten peripheren Neuropathie werden häufig Suralnervbiopsien eingesetzt. Amyloid findet sich in etwa 1,2% aller Suralnervbiopsate, die zur Untersuchung einer peripheren Neuropathie entnommen worden sind

Tab. 5 Empfehlungen zur Therapie der AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Therapie	Dosierung	Evidenz- grad	Klasse der Empfehlung
<i>Chlorambucil in vielen Fällen effektiv</i>	0,04 – 0,2 mg/kg KG/d	II <sub>b</sub>	B
<i>Cyclophosphamid mit oder ohne Cortison in vielen Fällen effektiv</i>	20 mg – 100 mg/Tag	II <sub>b</sub>	B
<i>MTX in vielen Fällen effektiv bei normaler Nierenfunktion</i>	7,5 mg – 15 mg/Wo.	II <sub>b</sub>	C
<i>TNF-<math>\alpha</math>-Blocker-Therapie in vielen Fällen effektiv</i>	Übliche Standarddosis	II <sub>b</sub>	B
<i>Etanercept</i>	2 x 25 mg/Wo.	II <sub>b</sub>	B
<i>Infliximab</i>	3 mg/kg/KG, nach Erstinfusion 2 und 6 Wo., danach alle 8 Wo.	II <sub>b</sub>	B
<i>Für Azathioprin und Colchicin liegen keine ausreichenden, sicheren Studienergebnisse vor</i>		III	C
<i>Cortisonmonotherapie zur Behandlung der AA Amyloidose nicht geeignet; Low-dose-Cortisontherapie als zusätzliche Maßnahme zur raschen Reduktion hoher Krankheitsaktivität empfehlenswert</i>		III	C
<i>Unterstützende Maßnahmen bei Nephrotischem Syndrom: Schleifendiuretika, Salzrestriktion</i>			
<i>Arteriellen Hypertonus: Einsatz nephroprotektiver Substanzen</i>			
<i>ACE-Hemmer</i>			
<i>AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten</i>			
<i>Bei terminaler Niereninsuffizienz wird ein Dialyseverfahren empfohlen</i>		II <sub>b</sub>	B
<i>Eine Nierentransplantation sollte von Fall zu Fall erwogen werden</i>		II <sub>b</sub>	B

[166]. Amyloid zeigt sich in Gefäßwänden und interstitiell im Endoneurium, Perineurium und Epineurium [94, 97, 166, 188]. Es kann in etwa einem Drittel der Fälle mit einem Verlust der myelinisierten Axone, axonaler Degeneration und einem chronischen Entzündungsinfiltrat verknüpft sein [97, 166]. Die Amyloidproteine können sich bei den familiären Polyneuropathien von z.B. TTR, ApoA-I oder Gelsolin ableiten. Systemische AA- [94] und AL Amyloidosen [94, 97] manifestieren sich auch an den peripheren Nerven: An einer peripheren Neuropathie leiden 15–35% der Patienten mit einer systemischen AL Amyloidose. Bislang liegt jedoch keine systematische Studie vor, die die Sensitivität der Suralnervbiopsie in der Erkennung einer Amyloidpolyneuropathie untersucht hat. Simmons et al. [188] berichten von sechs Fällen amyloidassoziierter peripherer Neuropa-

thien, bei denen das initiale Biopsat kein Amyloid nachwies. Wie bei allen anderen Biopsieverfahren unterliegt auch die Surralnervbiopsie der Gefahr eines Probensammelfehlers.

Amyloid kann auch in einem Muskelbiopsat nachgewiesen werden. Prayson fand Amyloid in 16 von 3937 untersuchten Muskelbiopsaten (0,004%) [161]. Amyloid findet sich wiederum in den Gefäßwänden, sowie im Peri- und Endomysium. Der Nachweis von Amyloid kann mit einer neurogenen Atrophie und seltener mit verstreuten degenerierten Muskelfasern und einem chronischen Entzündungsinfiltrat vergesellschaftet sein [161]. Der gleichzeitige Nachweis von Amyloid im Nerven und Muskel ist beschrieben worden [161, 166].

### 6.6 Nierenbiopsie

Amyloid wird in etwa 0,002–8,4% der Nierenbiopsate nachgewiesen [25, 48, 176, 207]. Bei nicht-diabetischen Erwachsenen mit nephrotischem Syndrom findet sich Amyloid als Ursache in immerhin 12% der Biopsate [22]. Amyloid liegt als glomeruläre, tubulointerstitielle und vaskuläre Ablagerungen vor. Jede Form einer systemischen Amyloidose kann die Niere befallen. Die Nierenbiopsie ist außerdem die sensitivste Methode zum Nachweis einer nicht-neuropathischen hereditären Amyloidose. Die meisten Nierenamyloidosen sind jedoch auf eine AA- oder AL Amyloidose zurückzuführen. Bei der systemischen AA- und AL Amyloidose ist die Niere nahezu immer betroffen [62]. Nierenamyloid findet sich bei 19–30% der Patienten mit rheumatoider Arthritis und pathologischem Urinbefund und/oder Niereninsuffizienz [85, 140]. In einer fortlaufenden, nichtselektierten Autopsieserie fand sich renales AA Amyloid mit einer Prävalenz von 0,86% [122].

### 6.7 Zytologie

Amyloid kann auch an zytologischen Präparaten diagnostiziert werden [78, 79]. Die Kongorotfärbung kann auf zytologische Proben angewendet werden. Wiederum ist der Nachweis der grünen Polarisationsfarbe gefordert [77, 79]. Bislang liegen jedoch keine systematischen Studien vor, die die Sensitivität in ausreichendem Maße hinterfragt haben.

### 6.8 Weitere Gewebe

Amyloid kann an jeder amyloidhaltigen Gewebeprobe diagnostiziert werden. In der Tat gibt es keinen Gewebetyp und kein Organ, in dem Amyloid nicht auftreten kann. Im Einzelfall ist es die Aufgabe des Pathologen und Klinikers, die Bedeutung des nachgewiesenen Amyloids abzuklären. Es muss überprüft werden, ob es sich um eine lokale oder systemische Erkrankung handelt. Es muss die Grunderkrankung eruiert werden (z.B. Plasmozytom bei AL Amyloidose; ggf. genomische Mutation zum Nachweis einer hereditären Amyloidose), um dann weitere diagnostische und therapeutische Konsequenzen ableiten zu können. Man muss sich auch darüber im klaren sein, dass nicht alle Amyloidablagerungen klinisch relevant sind. Als Faustregel sollte man sich merken, dass Amyloid in FABS, Biopsaten aus dem Gastrointestinaltrakt, Herzen (ausgenommen Herzvorhöfe) und den parenchymatösen Organen (Leber, Lunge, Milz, Niere) bis zum Beweis des Gegenteils als eine systemische Erkrankung angesehen werden muss.

## 6.9 Lokales tumorartiges Amyloid

Im Gegensatz zu den meisten lokalen Amyloidablagerungen (Tab. 2), die nur mikroskopisch fassbar sind, können in einigen Organen größere knotige, klinisch relevante Amyloidmassen mit makroskopisch tumorartigem Aspekt vorkommen. Es handelt sich dabei meistens um AL Amyloidosen. Dabei sollte dann gezielt nach einem, möglicherweise auch extraösär gelegenen Plasmozytom gesucht werden. Zur Sicherung der Diagnose einer lokalen AL Amyloidose sollte das Vorliegen einer systemischen AL Amyloidose ausgeschlossen werden.

Lokale Amyloidosen können sich in der Haut befinden [221], wobei im weiteren Verlauf Übergänge in eine generalisierte Amyloidose vorkommen. Sie können im Kehlkopf [69] sowie in der Lunge bzw. der Trachea [157, 201, 211] zu finden sein, wobei Assoziationen mit Asbestbelastungen beschrieben wurden [91]. Selten finden sich isolierte Amyloidtumoren im Knochen, wo sie als Folge eines solitären Plasmozytoms [150] entstehen, ohne dass daraus eine generalisierte Amyloidose werden muss. Selten liegen sie auch in der Harnblase [117] oder im Nierenbecken [56], in der Mamma [118], in der Parotis [215] oder in einem peripheren Nerv [158]. Auch in der Cervix uteri können Amyloidtumoren sich entwickeln [223], wobei diese dann aber von lokalem Amyloid zu trennen sind, das als Keratin-Abkömmling sich in einem Plattenepithelkarzinom entwickeln kann [71].

## 7 Klassifikation

Nachdem Amyloid diagnostiziert worden ist, muss es klassifiziert werden, d.h. das abgelagerte Amyloidprotein muss identifiziert werden (Tab. 2) [169]. Damit kann die zu Grunde liegende Erkrankung zugeordnet und die klinische Relevanz abgeschätzt werden. Es gibt keine verlässlichen histomorphologischen Kriterien, die es erlauben, die 26 verschiedenen Amyloidproteine und fast 30 verschiedenen Amyloidosen voneinander zu unterscheiden. Die früher gebräuchliche Unterscheidung in Kaliumpermanganat-resistente und -nichtresistente Formen ist angesichts der Vielfalt der Amyloidproteine verlassen worden. Auch die Unterteilung in periretikuläre und perikollagenäre Amyloidablagerungen reicht bei weitem nicht mehr aus [86]. Es sind eine ganze Reihe spezifischerer Methoden entwickelt worden, die eine Identifikation des Amyloidproteins erlauben. Hierzu zählen die Immunhistologie, der Western Blot, ELISA und die Aminosäuresequenzierung aufgereinigter Amyloidproteine. Jede dieser Methoden hat Vor- und Nachteile.

### 7.1 Immunhistologische Verfahren

In zahlreichen Studien ist der Nutzen der Immunhistologie und Immunelektronenmikroskopie für die Klassifikation des Amyloids belegt worden [169]. Da jedoch die Zahl der Amyloidproteine stetig gestiegen ist, stellt sich die Frage nach ihrer Relevanz für die klinische Pathologie. Viele Amyloidproteine treten nur streng lokal auf. Es ist nicht sinnvoll, diese Amyloidproteine bei einer systemischen Amyloidose zu überprüfen (Tab. 2). Wiederum kann als eine Faustregel definiert werden, dass die häufigsten potenziell systemisch auftretenden Amyloidosen ausgetestet werden sollten. Hierzu zählen das AA-, AApoAI-, AFib-, AL-, ALys- und ATTR Amyloid. Weiterhin empfehlen wir eine immunhistologische Färbung mit gegen Amyloid P-component gerichteten Antikörpern. Diese Immunreaktion hilft bei der Zuordnung des Amyloids in immunhistologisch gefärbten Schnit-

ten und bei der Unterscheidung der Leicht- und Schwerkettenablagerungskrankheit von Amyloid. Die immunhistologische Klassifikation des Amyloids sollte durch erfahrene Pathologen erfolgen.

### 7.2 Proteinbiochemische Verfahren

Die zweifelsfreie Identifizierung des Amyloidproteins gelingt nur mit biochemischen Verfahren. Das Amyloidprotein muss aus dem Gewebe extrahiert und seine Primärstruktur sequenziert werden. In den meisten Fällen werden biochemische Verfahren zum Erfolg führen, sind jedoch bislang nicht für die klinische Routinediagnostik einsetzbar.

### 7.3 Molekularbiologische Verfahren

Eine hereditäre Amyloidose sollte nach immunohistochemischem Nachweis des abgelagerten Proteins durch direktes Sequenzieren auf genetischer Ebene abgeklärt werden. Nach der Identifikation des Amyloidproteins und der genetischen Mutationsdiagnostik ist eine humangenetische Beratung erforderlich. Eine ausschließliche molekularbiologische Untersuchung ohne morphologisches oder proteinbiochemisches Korrelat für das Vorliegen einer Amyloidose sollte mit äußerster Vorsicht gewertet werden. Der Nachweis einer genomischen Mutation in einem ein Amyloidvorläuferprotein kodierenden Gen ist kein Beweis für das Vorliegen einer hereditären Amyloidose. Stets ist zuerst der Nachweis des Amyloids an einem Biopsat oder Resektat zu führen. Generell sollte bei hereditären Amyloiderkrankungen insbesondere in Anbetracht der möglichen therapeutischen Interventionen inklusive Organtransplantation eine genetische Diagnose erfolgen.

## 8 Therapie



### 8.1 Therapie der AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Tab. 5)

Haupttherapieziel bei der AA Amyloidose ist die Synthesehemmung und Unterdrückung des Amyloidvorläuferproteins SAA. Grundsätzlich gilt, dass eine Substanz, die die Aktivität der Grunderkrankung reduziert bzw. in Remission führt, auch effektiv in der Behandlung der AA Amyloidose ist. Bei den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind dies die DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs). Um eine rasche Unterdrückung der Krankheitsaktivität zu erreichen, müssen deshalb sehr potente DMARDs mit sehr schnellem Wirkungseintritt eingesetzt werden. Bei den über die Literaturrecherche identifizierten Publikationen zur Behandlung der AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen handelt es sich mit einer Ausnahme um offene Studien, nur z.T. kontrolliert, und um Kasuistiken. Metaanalysen fehlen völlig. Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist aufgrund der Verschiedenartigkeit der verwendeten Zielkriterien stark eingeschränkt.

**8.1.1 Alkylanzien** Insgesamt wurden 12 Publikationen bewertet. Eine randomisierte Studie und zwei offene, kontrollierte Studien [2, 23, 28] belegen eindeutig die Wirksamkeit von Chlorambucil und Cyclophosphamid gegenüber unbehandelten Kontrollgruppen zur Therapie der AA Amyloidose. Auch mehrere offene, nicht kontrollierte Studien sowie Kasuistiken zeigen ähnliche Ergebnisse [12, 15, 18, 123, 134, 139]. Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde bei Kindern unter Chlorambucil mit 100% und bei Erwachsenen unter Chlorambucil oder Cyclophosph-

Tab. 6 Empfehlungen zur Therapie der systemischen AL Amyloidose.

Therapie	Dosierung	Evidenzgrad	Klasse der Empfehlung
Melphalan Prednison (MP nach [4])	8 mg/m <sup>2</sup> Prednison 60 mg/m <sup>2</sup> Tag 1–4 alle 28 Tage	Ib	A
Melphalan Dexamethason (M-Dex nach [148])	8 mg/m <sup>2</sup> 40 mg Tag 1–4 alle 28 Tage	IIa	B
Vincristin Adriamycin Dexamethason (VAD nach [13, 72, 155, 184])	1,6 mg/96 Std 36 mg/m <sup>2</sup> /96 Std 40 mg Tag 1–4, 9–12, 17–20 alle 28 Tage	IIb	B
Dexamethason (Dex nach [33, 66])	40 mg Tag 1–4, 9–12, 17–20 alle 35 Tage	IIa	B
Hochdosis Melphalan (HDM) und autologe Stammzelltransplantation (ASCT) (nach [27, 189])	HDM 100–140–200 mg/m <sup>2</sup> ASTC > 2,0 × 10 <sup>6</sup> CD34+/kg	IIa	B
Thalidomid (nach [37])	100 mg/d Steigerung auf 400 mg/Tag	IIa	B
Dexamethason (Thal-Dex nach [149])	20 mg Tag 1–4 alle 21 Tage		
Bortezomib Ergebnisse sind abzuwarten	klinische Studien	IV	C

phamid mit 89%, eine 10-Jahres-Überlebensrate mit 86% angegeben. Die Rate an Therapieversagen i.S. einer terminalen Niereninsuffizienz liegt zwischen 6,7 und 33% und Todesfälle zwischen 7 und 41%, wobei die unterschiedlich lange Beobachtungszeit hierbei berücksichtigt werden muss. Welche Substanz unter den Alkylanzien die AA Amyloidose effektiver beeinflussen kann, muss offenbleiben.

Wenig detaillierte Angaben finden sich in diesen Publikationen über Nebenwirkungen. Chlorambucil kann besonders zu schwerwiegenden hämatologischen Komplikationen führen. In diesen Studien sind Leukopenien mit 75% und eine letale Thrombozytopenie beschrieben worden. Keine Angaben finden sich über ein erhöhtes Malignom-Risiko, wie das Blasenkarzinom unter Cyclophosphamid. Bei Kindern und Jugendlichen ist die Infertilität besonders problematisch [30]. Langzeitbeobachtungen unter Chlorambucil oder Cyclophosphamid hatten ergeben, dass keiner der männlichen Patienten Vater geworden war [180]. Die Inzidenz dieser Nebenwirkungen ist nicht exakt bekannt. Trotz Therapieversagen und Toxizität gelten auch heute noch die Alkylanzien als Standardtherapie zur Behandlung der AA Amyloidose im Rahmen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen.

Die schwerwiegenden Nebenwirkungen und auch die Therapieversager unter den Alkylanzien erfordern deshalb alternative Therapien.

**8.1.2 Methotrexat** Wenige Veröffentlichungen finden sich über Methotrexat zur Behandlung der AA Amyloidose [3, 43, 50, 60]. Die geringe Zahl an Publikationen ist nicht zuletzt auf den Umstand zurückzuführen, dass bei der aktiven rheumatoiden Arthritis und anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen Methotrexat das Mittel der 1. Wahl ist und dass bei Patienten mit einer AA Amyloidose dieses Medikament meist schon ausgeschöpft ist. Dennoch gibt es Krankheitsfälle ohne Einsatz dieser Substanz. Zwei Gruppen [43, 50] analysierten die Resultate der Methotrexat-Therapie auf die Beeinflussung der Aktivität der Grunderkrankung und der klinischen Zeichen der Nierenamyloidose in Abhängigkeit vom Serumkreatinin-Wert. Sofern eine weitgehend normale Nierenfunktion vorliegt, kann unter dieser Therapie eine deutliche Regredienz der klinischen Zeichen der AA Amyloidose eintreten. Bei einem Kreatinin  $\geq 2$  mg/dl ist kein positiver Effekt mehr zu erwarten. Der Versuch einer Methotrexat-Therapie ist bei normwertigem Kreatinin durchaus vor Einsatz der Alkylanzien gerechtfertigt.

**8.1.3 TNF- $\alpha$ -Blocker** In Deutschland sind seit Herbst 1999 die TNF- $\alpha$ -Blocker Infliximab und Etanercept, seit 2003 auch Adalimumab zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Sieben Publikationen zur Behandlung der AA Amyloidose konnten identifiziert werden. Neben 4 Kasuistiken mit insgesamt günstigem Effekt [40, 181, 190, 216] sind 3 offene, prospektive Studien, nicht randomisiert und nicht kontrolliert [73, 146, 206], erschienen. Bei einem Kreatinin von  $1,7 \pm 0,4$  mg/dl wurde in einer Studie [206] ein Rückgang der Krankheitsaktivität und der klinischen Zeichen der Nierenamyloidose nachgewiesen. In den zwei anderen Studien [73, 146, 206] mit 6 bzw. 15 Patienten kommt es nur in der Hälfte der Fälle zu einer positiven Beeinflussung der genannten Kriterien. Zu berücksichtigen ist, dass bei diesen drei Studien bereits zu Beginn der TNF- $\alpha$ -Blocker-Therapie eine eingeschränkte Nierenfunktion bestand. Die Beobachtungszeit bei diesen Substanzen ist erwartungsgemäß noch recht kurz.

**8.1.4 Azathioprin und Colchicin** Vereinzelt finden sich Publikationen [100, 185] über Azathioprin zur Behandlung der AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Während in einer Kasuistik [185] eine Remission der klinischen Zeichen der AA Amyloidose unter der Azathioprin-Therapie beobachtet wurde, wird in einer offenen retrospektiven, kontrollierten Studie [100] ein sehr schlechtes Ergebnis, vergleichbar mit der unbehandelten Kontrollgruppe, nachgewiesen.

Drei Kasuistiken [45, 46, 101] beschreiben unter einer Colchicin-Therapie in einem Fall in Kombination mit Sulfasalazin einen positiven Effekt auf den Verlauf der AA Amyloidose.

Aufgrund jedoch der spärlichen Datenlage kann eine Therapie mit Azathioprin und Colchicin zur Behandlung der AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen nicht empfohlen werden. Grundsätzlich anders ist dies beim familiären Mittelmeerfieber mit und ohne einer begleitenden AA Amyloidose. Hier stellt Colchicin die Standardtherapie dar (siehe entsprechenden Abschnitt).

**8.1.5 Cortison** Der Einsatz einer Cortisontherapie wird kontrovers diskutiert. Wenngleich in einer Kasuistik [126] unter einer alleinigen Cortisontherapie (initial 40 mg Prednisolon mit Reduktion im Verlauf) die klinischen Zeichen der AA Amyloidose rückläufig waren, so ist die Monocortisontherapie zur Behandlung der AA Amyloidose üblicherweise nicht geeignet. Eine niedrigdosierte Cortisontherapie aber als zusätzliche Maßnahme zur raschen Reduktion hoher Krankheitsaktivität ist durchaus empfehlenswert [60, 82].

**8.1.6 Unterstützende Maßnahmen** Unterstützende Maßnahmen sind beim nephrotischen Syndrom Schleifendiuretika sowie Salzrestriktion, beim arteriellen Hypertonus der Einsatz nephroprotektiver Substanzen, wie ACE-Hemmer und auch AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten [34, 82, 142, 154, 170, 171, 176].

**8.1.7 Dialyse und Nierentransplantation** Im Falle einer terminalen Niereninsuffizienz werden auch bei der AA Amyloidose im Rahmen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen Dialyseverfahren und die Nierentransplantation eingesetzt. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei den Dialyseverfahren nach einer offenen retrospektiven Studie 30% [133].

Keine Unterschiede sind bezüglich der Überlebensrate bei verschiedenen Amyloidosetypen und bezüglich verschiedener Dialyseverfahren nachweisbar. Die Zahl der Todesfälle ist besonders am Anfang der Dialyse sehr hoch. Die Infektionsrate mit 38% als Todesursache ist bei der AA Amyloidose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen höher im Vergleich zu anderen Grunderkrankungen.

In einer offenen kontrollierten Studie aus dem Jahr 1986 [151] werden die Ergebnisse der Nierentransplantation in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung verglichen. Die 3-Jahres-Überlebensrate wird bei der Amyloidose nur mit 51%, bei anderen zugrundeliegenden Erkrankungen mit 79% angegeben. Zwei weitere offene Studien aus dem Jahr 1992 [81, 225] haben eine 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate von 62% bzw. sogar von 65% ermittelt. Infektionen sind in 61% der Fälle die Todesursache, im ersten Jahr sogar in 75% [81]. Das Auftreten von Amyloidablagerungen in der transplantierten Niere ist in 13 bzw. 14% nach einer Zeitspanne zwischen 11 und 216 Monaten nachgewiesen worden.

## 8.2 Therapie der AL Amyloidose

Die Behandlung der AL Amyloidose sollte immer interdisziplinär erfolgen. Die Therapiestrategien können je nach Ausmaß und Lokalisation des Befalls sehr unterschiedlich sein. Die lokalisierte Amyloidose wird primär lokal, vorzugsweise chirurgisch mittels Exzision oder Lasertherapie behandelt. Der lokalisierte Befall der Haut, der Schleimhaut, des Nasopharynx und der Trachea ist selten. Der Befall weiterer Organe sollte bei Verdacht auf isolierte lokale AL Amyloidose sehr sorgfältig ausgeschlossen werden. Die lokale Amyloidose kann zwar zu lokalen Rezidiven neigen, hat aber generell eine sehr gute Prognose.

Die kausale Behandlung der generalisierten AL Amyloidose besteht in der systemischen Chemotherapie zur Remissionsinduktion der Plasmazellerkrankung. Abhängig vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie vom Ausmaß des Organbefalls stehen als Alternativen für die initiale Therapie der Erkrankung sowohl standarddosierte Chemotherapieschemata als



auch die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation zur Auswahl (siehe unten und **Tab. 6**). Bei jüngeren Patienten mit isoliertem Organbefall (insbesondere kardialem Befall) sollte die Organtransplantation (speziell Herztransplantation) interdisziplinär diskutiert werden. Im Falle eines Rezidivs nach der Primärtherapie können verschiedene konventionell dosierte Therapieschemata eingesetzt werden. In geeigneten Fällen kann auch die erneute Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation indiziert sein.

**8.2.1 Melphalan/Prednisolon (MP)** Als herkömmliche Therapie gilt die Behandlung mit oralem Melphalan (8 mg/m<sup>2</sup>) und Prednisolon (60 mg/m<sup>2</sup>) für 4 Tage wiederholt alle 28 Tage [4] mit insgesamt 6 Zyklen. Durch diese Behandlung kann bei 28–30% der Patienten ein hämatologisches Ansprechen erreicht werden [112]. Die mediane Überlebenszeit konnte in einer Phase-III-Studie durch die Behandlung mit MP auf 18 Monate verlängert werden [112]. Die Behandlung mit MP kann länger als 6 Monate, zum Beispiel als Erhaltungstherapie bei Patienten mit gutem Ansprechen gegeben werden. Die MP-Therapie wird vor allem für Patienten gewählt, die für die Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan wegen ihres Alters (>65 Jahre), wegen eines schlechten Allgemeinzustandes (WHO >3) oder des Ausmaßes der Organbeteiligung nicht in Frage kommen.

**8.2.2 Melphalan/Dexamethason (M-Dex)** Als Alternative zu MP wurde vor kurzem in einer Phase-II-Studie die Behandlung mit 6 Zyklen oralem Melphalan (8 mg/m<sup>2</sup>) und Dexamethason (40 mg tgl. an 4 Tagen) wiederholt alle 28 Tage untersucht [148]. Es konnte ein hämatologisches Ansprechen der Plasmazellerkrankung bei 67% der behandelten Patienten erreicht werden, 33% erreichten eine komplette hämatologische Remission [148]. Bei 48% der Patienten zeigte sich eine Besserung der Organfunktionen. Während der gesamten Therapie wurde die Prophylaxe mit Ciprofloxacin und Itraconazol durchgeführt.

**8.2.3 Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD)** Durch die VAD Chemotherapie mit kontinuierlicher Infusion von Vincristin 1,6 mg und Adriamycin 36 mg/m<sup>2</sup> über 96 Stunden und oralem Dexamethason 40 mg an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 [13] kann ein hämatologisches und klinisches Ansprechen in der Primärtherapie der AL Amyloidose erreicht werden, auch wenn größere kontrollierte klinische Studien bisher fehlen. Es liegen überwiegend Ergebnisse zur Behandlung mit VAD und anschließender Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation vor. Insbesondere bei Patienten mit AL Amyloidose und nephrotischem Syndrom konnte durch diese Therapie eine Remission der Plasmazellerkrankung und eine klinische Verbesserung des nephrotischen Syndroms erzielt werden [72, 184]. Die VAD-Chemotherapie hat bei Patienten mit AL Amyloidose eine hohe Toxizität mit 7% therapieassoziierten Todesfällen gezeigt [155]. Die Stammzellsammlung ist bei Patienten mit AL Amyloidose im Anschluss an die Behandlung mit VAD möglich [155, 184, 213], so dass diese Chemotherapie für Patienten in Frage kommt, die potenzielle Kandidaten für Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan sind. Bei Patienten mit Polyneuropathie wird empfohlen, VAD ohne Vincristin durchzuführen. Bei Patienten mit kardialer Amyloidose muss die Indikation zur Therapie mit VAD mit dem behandelnden Facharzt für Kardiologie diskutiert werden.

**8.2.4 Dexamethason (Dex)** Mit der Induktionstherapie mit Dexamethason in der Dosis 40 mg/Tag an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 alle 35 Tage für insgesamt 3 Zyklen und der anschließenden Erhaltungstherapie mit Dexamethason in der Dosis 40 mg/Tag für 4 Tage alle 4 Wochen zusammen mit Interferon alpha 5 Millionen IE subcutan dreimal in der Woche konnte in einer Studie die Remission der Organfunktion bei 45% der Patienten und die hämatologische Response bei 53% der Patienten (24% komplette Remission) erreicht werden [33]. Die Organresponse rate war am höchsten bei Patienten mit Nierenamyloidose (39%) und am niedrigsten bei Patienten mit Neuropathie (3%). Hochdosis-Dexamethason kann in der initialen Therapie als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Substanzen und in der Rezidivtherapie eingesetzt werden [64]. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika und Antimykotika sowie PPI wird während der gesamten Therapie empfohlen.

**8.2.5 Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan (HDM) und autologe Stammzelltransplantation (ASCT)** In zahlreichen Phase-II-Studien konnte gezeigt werden, dass mit der Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan in der Dosis 140–200 mg/m<sup>2</sup> (Reduktion auf 70–100 mg/m<sup>2</sup> bei Niereninsuffizienz) und anschließender autologer Stammzelltransplantation bei ca. 50% der Patienten ein hämatologisches Ansprechen der Plasmazellerkrankung erreicht wird. Patienten mit hämatologischem Ansprechen nach der Hochdosis-Chemotherapie zeigten ein signifikant längeres Überleben im Vergleich zu Patienten ohne Ansprechen [27, 189]. Auch wenn bis heute Phase-III-Studien zum Vergleich von MP und HDM fehlen, wurde kürzlich eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, die einen Überlebensvorteil für die mit HDM und ASCT behandelten Patienten zeigte [36]. Die Möglichkeit zur Behandlung mit HDM und ASCT sollte bei jedem Patienten mit systemischer Amyloidose überprüft werden. Die Indikation sollte in Abhängigkeit vom Alter (in der Regel < 70 Jahre), Organfunktion (Grad der Herzinsuffizienz, Ausmaß der Niereninsuffizienz, Ausmaß der Hepatopathie) sowie Allgemein- und Ernährungszustand gestellt werden [13]. Die Toxizität von HDM und ASCT wird in unterschiedlichen Studien mit 13–40% angegeben [27, 63, 155, 189] und ist von der Erfahrung des Transplantationszentrums abhängig. HDM und ASCT sollte wegen der hohen Toxizität nur in Zentren durchgeführt werden, die über eine besondere Erfahrung in der Behandlung von AL Amyloidosepatienten verfügen. Nach einer neueren Untersuchung [174] bringt die initiale zusätzliche Behandlung mit 2 Zyklen Melphalan und Prednisolon (MP) vor anschließender HDM und ASCT keinen Vorteil hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens und Überlebens.

**8.2.6 Neuere Therapieansätze: Thalidomid, Bortezomib** Zur Behandlung der AL Amyloidose mit Thalidomid liegen bisher nur wenige Berichte vor. Eine der klinischen Studien zur Thalidomid-Monotherapie musste nach Einschluss von 12 AL Amyloidosepatienten wegen einer besonders hohen Nebenwirkungsrate abgebrochen werden. Thalidomid wurde mit einer hohen Rate an peripheren Ödemen, Dyspnoe, tiefer Beinvenenthrombosen, Schwindel, kognitiven Funktionsstörungen, Synkopen bei insgesamt 80% der behandelten Patienten in Verbindung gebracht [37]. Mit der Kombinationstherapie aus Thalidomid (100 mg/Tag und Steigerung alle 2 Wochen bis 400 mg/Tag) und Dexamethason (20 mg an den Tagen 1–4) alle 21 Tage konnte in einer anderen klinischen Studie bei 31 Patienten, die auf Primärtherapie nicht angesprochen haben, eine Ansprechrate von

48% und eine komplette Remissionsrate von 26% bei einer Nebenwirkungsrate von 65% erreicht werden [149]. Da Thalidomid Effektivität bei Plasmazellerkrankungen zeigt, ist es trotz der hohen Nebenwirkungsrate in Einzelfällen gerechtfertigt, einen Therapieveruch bei Patienten mit AL Amyloidose zu wagen.

Eine potenzielle Möglichkeit zur Beeinflussung der Plasmazellerkrankung liegt in der Behandlung mit dem Proteasomeninhibitor Bortezomib. Hier werden Ergebnisse der zur Zeit laufenden multizentrischen, klinischen Studien erwartet.

Die Behandlung mit Colchicin ist bei der AL Amyloidose obsolet [112].

**8.2.7 Behandlung der Organmanifestationen (disziplinspezifisch und stichwortartig) Nierenamyloidose:** Behandlung des nephrotischen Syndroms mit Diuretika, ACE-Hemmern, AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und Behandlung der Niereninsuffizienz einschließlich Hämodialyse. Cave Antikoagulation beim nephrotischen Syndrom! Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom ist es möglich, eine klinische Remission der Nierenerkrankung durch die kausale Behandlung der Plasmazellerkrankung mit Chemotherapie zu erreichen. Die Therapie ist besonders erfolgreich bei Patienten ohne Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Die hämodialysepflichtige Niereninsuffizienz schließt die Behandlung mit Chemotherapie, insbesondere mit Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und ASCT nicht aus.

**Kardiale Amyloidose:** Therapie der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und Diuretika. Der Stellenwert der ICD-Implantation zur Behandlung der Herzrhythmusstörungen ist unklar (größere Studien fehlen). Kalzium-Antagonisten und Digitalis gelten historisch als kontraindiziert bei AL Amyloidosepatienten, auch wenn ausreichende Studien auf diesem Gebiet fehlen. Zur Herztransplantation bei AL Amyloidkardiomyopathie liegen Fallbericht-Zusammenstellungen vor [5]. Das Überleben nach der Herztransplantation wird negativ beeinflusst durch die hohe Rezidivrate der AL Amyloidose im Transplantatherzen wegen der fortbestehenden systemischen Plasmazellerkrankung. Zudem liegen einzelne Berichte über die systemische Behandlung der AL Amyloidose mit HDM und ASCT 6 Monate im Anschluss an eine erfolgreiche Herztransplantation vor [132].

**Intestinale Amyloidose:** Symptomatische Durchfallbehandlung mit Loperamid, Octreotid, Opiumtinktur, Opioiden. Bei Kachexie enterale und parenterale Ernährung.

**Leberamyloidose:** Symptomatische Behandlung der Komplikationen, parenterale Ernährung, Behandlung des Aszites mit Flüssigkeitsrestriktion, salzreicher Kost und Diuretika.

**Amyloidose des Nervensystems:** Symptomatische Behandlung der Komplikationen der sensorischen, motorischen und autonomen Polyneuropathie.

**Weichteilamyloidose und Makroglossie:** Einzelne Fallberichte über die erfolgreiche HDM und ASCT zur Behandlung der Makroglossie liegen vor [152]. Die Zungenreduktionsoperation bleibt spezialisierten Zentren vorbehalten [129].

### 8.2.8 Hämatologische und organbezogene Remissionskriterien zur Erfassung des Therapieansprechens. [17,59]

**Komplette hämatologische Remission (CR):** CR liegt vor, wenn die Plasmazellerkrankung im Knochenmark nicht nachgewiesen werden kann (weniger als 5% Plasmazellen und kein Nachweis einer klonalen Dominanz der  $\kappa$ - oder  $\lambda$ -Leichtketten) und wenn gleichzeitig die monoklonale Gammopathie im Serum und Urin nicht nachgewiesen werden kann (unauffällige Proteinelektrophorese, negative Immunfixation im Serum und Urin, unauffällige Ratio der freien  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten).

**Partielle hämatologische Remission (PR):** PR ist definiert als mindestens 50%ige Reduktion der Konzentration des monoklonalen Proteins im Serum und/oder 50%ige Reduktion der Ausscheidung der Leichtketten im 24-Stunden-Urin (wenn die initiale Leichtkettenausscheidung im 24-Stunden-Urin > 100 mg/Tag betrug). Die 50%ige Reduktion der freien Leichtketten im Serum wird als partielle Remission gewertet, wenn die initiale Konzentration über 10 mg/dl lag.

**Klinisches Ansprechen:** Klinisches Ansprechen wird für den „performance status“ nach WHO und für jedes Organ gesondert betrachtet [59].

Klinisches Ansprechen der kardialen Amyloidose ist definiert als die Abnahme der Wandverdickung des Septums um 2 mm und/oder die 20% Zunahme der Ejektionsfraktion und/oder klinische Verbesserung um zwei Grade in der NYHA Klassifikation der Herzinsuffizienz ohne Erhöhung der Diuretikadosis bzw. um einen Grad bei einer Verringerung der Diuretikadosis um 50%.

Klinisches Ansprechen des nephrotischen Syndroms ist definiert als die Abnahme der Eiweißausscheidung im 24 Stunden Sammelurin um mehr als 50% bei gleichzeitig fehlender Verschlechterung der Kreatinin-Clearance. Die Proteinurie muss dabei mindestens um 0,5 g/Tag zurückgegangen sein und initial mehr als 0,5 g/Tag betragen haben.

Klinisches Ansprechen der Leberamyloidose ist definiert als die Abnahme der Konzentration der Alkalischen Phosphatase im Serum um mehr als 50% und/oder die Reduktion der Lebergröße um mindestens 2 cm in Ultraschalluntersuchung des Abdomens.

## 8.3 Therapie der hereditären Amyloidosen

### 8.3.1 Therapie der ATTR Amyloidose Lebertransplantation

**(LTx):** Die orthotope LTx stellt die Therapie der Wahl bei der ATTR Amyloidose dar (Evidenzgrad IIa, Klasse B) [89]. Mit ihr wird der Hauptsyntheseort des mutierten TTR entfernt und die Krankheitsprogression dadurch in vielen Fällen gestoppt [108]. Die bei der LTx zu beachtenden Kriterien zur Indikationsstellung sind individuell abzuwägen. Ethische und medizinische Aspekte sind dabei besonders sorgfältig zu klären und sollten deshalb lediglich von ausgewiesenen Spezialärzten durchgeführt werden. Enorme Bedeutung hat die Festlegung des Zeitpunktes der LTx. Die Wartezeit auf einer Transplantationsliste erschwert die Wahl des geeigneten Zeitpunktes. Fortgeschrittene Malabsorption sowie eine fortgeschrittene Polyneuropathie limitieren den postoperativen Verlauf und erhöhen das perioperative Risiko. Eine sorgfältige Evaluation des Herzens (Langzeit-

EKG, Echokardiographie, ggf. Linksherzkatheter und Myokardbiopsie) sollte u.a. frühzeitig eine Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers klären [95]. Bei Patienten, bei denen die Herzbeteiligung führt, kann eine Herztransplantation, gegebenenfalls auch eine kombinierte Herz-/Lebertransplantation, erforderlich werden. Diese sind bei Amyloidosepatienten bisher nur vereinzelt erfolgt. Amyloidablagerungen sind in transplantierten Herzen nach bislang maximal 5-jähriger Beobachtungszeit nicht beobachtet worden [197]. Grundsätzlich ist die Indikation zur LTx daher früh zu stellen, d.h. beim Auftreten erster funktionell bedeutsamer Symptome [88], auch um ggf. eine Herz- bzw. kombinierte Herz-/Lebertransplantation zu vermeiden. Ist eine Herzamyloidose klinisch manifest oder liegen klinisch relevante autonome Störungen vor, hat eine alleinige LTx nur noch einen begrenzten therapeutischen Effekt. Bei der Indikationsstellung sind der klinische Status des Patienten, die Charakteristika der spezifischen TTR-Variante bzw. der zugrundeliegenden Mutation (neuropathischer vs. kardialer Manifestationstypus; z.B. besonders rasche Progression bei der Pro55-Variante des TTR) zu berücksichtigen [200]. Aufwand, Komplikationsrate, Komorbidität und Notwendigkeit der lebenslangen Immunsuppression erfordern eine sorgfältige, auf den Einzelfall bezogene Indikationsstellung. Infolge der Organknappheit ist die LTx i.S. einer Domino-LTx durchzuführen (s.u.) [177;198].

Da der Syntheseort für das TTR weitestgehend durch die Hepatozyten determiniert wird, kann die LTx als praktizierte Gentherapie angesehen werden. Der Serumspiegel des mutierten TTR fällt innerhalb weniger Tage nach Transplantation stark ab [1]. Klinisch scheint der Anteil der Synthese des TTR im Plexus choroideus eine untergeordnete Rolle zu spielen. Dennoch verbleibt die exakte Effektivität der LTx bei der ATTR Amyloidose noch zu klären [93]. Die speziellen Kenntnisse der Amyloiderkrankungen sind zum Verständnis der Indikationsstellung, der Wahl des Zeitpunktes der LTx als auch des postoperativen Verlaufes notwendig, da z.B. bestimmte immunsuppressive Medikamente einer Amyloidose ähnliche Symptome bedingen können und bestimmte Amyloidosesymptome auch nach erfolgreicher Transplantation im Einzelfall zusätzlich auftreten können.

**Domino-Lebertransplantation:** Die Entwicklung von Symptomen bei einer hereditären Amyloidose wird auf das Manifestationsalter von über 25 Jahren gleichgesetzt, auch wenn es hierzu keinerlei validierte Daten gibt. Speziell bei der ATTR Amyloidose ist die Leber des Patienten funktionstüchtig und führt in der Regel zu keinerlei hepatischen Symptomen. Deshalb kann man im Falle einer ATTR Amyloidose die Leber nach Explantation und Beurteilung einer Leberhistologie auf Patienten übertragen, die eine Indikation zur LTx aufweisen [187, 195]. Dieses als Domino-LTx bezeichnete Verfahren hat sich in kurzer Zeit durchgesetzt und wird heute in weltweit vielen Zentren praktiziert [70, 89]. Mit dieser Technik lassen sich mit einem Spenderorgan zwei Transplantationen durchführen. Jedoch sollten spezielle Kriterien für einen Rezipienten wie Alter und Prognose und Krankheitsprogredienz versus Wartezeit auf der Transplantationsliste beachtet werden. So weisen z.B. Patienten mit einer AApoAI Amyloidose eine erhebliche Amyloidbeteiligung der Leber auf, so dass die Leber eines Patienten mit AApoAI Amyloidose in der Regel nicht für eine Domino-LTx verwendet werden kann [186]. Leberkranke, die im Rahmen einer Domino-LTx die Leber des an einer hereditären Amyloidose erkrankten Patienten erhalten,

entwickeln im Verlauf nach bisher 7 Jahren Beobachtung keinerlei klinische Zeichen einer Amyloidose [54]. Haut- und Nervenbiopsien von Patienten, die die Leber eines an hereditärer Amyloidose erkrankten Patienten erhielten, ergaben initiale Amyloidablagerungen. Eine längerfristige Beobachtung steht jedoch noch aus [192]. Die Domino-LTx ist deshalb weiterhin als experimentelle Therapie für jene Patienten anzusehen, die eine Leber eines an einer hereditären Amyloidose erkrankten Patienten erhalten (Evidenzgrad IIa, Klasse B). Die Problematik wird durch eine Kasuistik unterstrichen, in der ein 55-jähriger Patient mit chronischer Hepatitis C und einem hepatozellulären Karzinom im Rahmen einer Domino-LTx eine Transthyretin-Met30(TTR-30)-Leber erhielt und nach 8 Jahren Symptome einer TTR-30-assoziierten systemischen Amyloidose entwickelte [196]. Inwieweit dieses Ausdruck als modifizierender Faktor des Verlaufes der chronischen Hepatitis C zu sehen ist, verbleibt zum jetzigen Zeitpunkt offen. Jeder Patient, der eine Amyloidleber im Rahmen einer Domino-LTx erhält, bedarf einer sorgfältigen Nachbetreuung auch bezüglich einer sich möglicherweise entwickelnden Amyloidose.

Bisher sind über 1100 LTx zur Behandlung von ATTR Amyloidosen erfolgt, davon etwa 450 in Domino-Technik. Die Ergebnisse werden in einem weltweiten Register dokumentiert und analysiert ([www.fapwtr.org](http://www.fapwtr.org)). Der Krankheitsverlauf bei Met30-Mutationen scheint grundsätzlich besser zu sein als bei anderen TTR-Mutationen. Ein niedriger BMI, lange Krankheitsdauer, Vorherrschen der kardialen Symptomatik und das Vorliegen bestimmter TTR-Mutationen ziehen eine schlechtere Prognose nach sich [87].

**Neuere Therapieansätze:** Alternative therapeutische Strategien sind experimentell und deshalb lediglich in Studien sinnvollerweise zu evaluieren. Zukünftige Therapieoptionen sind auf die Entwicklung von Substanzen gerichtet, die das TTR stabilisieren oder die Fibrillenbildung hemmen [92, 128]. Hoffnungen auf eine medikamentöse Therapie versprechen Substanzen, welche das TTR-Tetramer stabilisieren, Konformationsänderungen des TTR und die Bildung spontan aggregierender Intermediärprodukte verhindern oder  $\beta$ -Faltblattstrukturen aufbrechen [175, 191]. Untersucht werden unter anderem Flufenaminsäure und ihre Derivate, Sulfit [6] und synthetische Peptide, die abnorm konfigurierte Proteine destabilisieren (sog. Minichaperone) [191]. Eine Fibrillenauflösung ist mit 4'-Iodo-4'-deoxydoxorubicin (Iodox) möglich [147]. Wegen seiner Kardiotoxizität wird nach besser verträglichen Derivaten gesucht. Diese neuen medikamentösen Ansätze eröffnen die Möglichkeit, den Zeitpunkt der LTx hinauszuschieben und auch solche Patienten zu behandeln, die für eine LTx nicht in Frage kommen.

Sonstige Therapieoptionen sind symptomatisch und bereits teils in den vorangehenden Kapiteln abgehandelt worden.

### 8.3.2 Therapie anderer hereditäre systemischer Amyloidosen (AFib-, AApoAI-, AApoAII-, AGel-, ALys-, ACys Amyloidose)

Prinzipiell kann die LTx als kurativer therapeutischer Ansatz für jede hereditäre Form einer Amyloidose gelten, bei der der primäre Syntheseort für das amyloidogene Protein die Leber darstellt. Dieses gilt nicht für AApoAI- und AApoAII Amyloidosen.

Die LTx ist hier nicht indiziert, da die Apolipoproteine sowohl von der Leber als auch vom Darm in vergleichbaren Konzentrationen synthetisiert wird.

Die LTx kann ebenfalls als symptomatische Therapie bei einer Amyloid-bedingten dekompensierten Hepatopathie oder einer drohenden oder erfolgten Leberruptur eingesetzt werden. Entsprechend sind auch symptomatisch im Einzelfall Nieren- oder Herztransplantationen, ggf. auch deren Kombinationen indiziert.

## 9 Prognose

### 9.1 Prognose der AA Amyloidose

Bei Auftreten klinischer Zeichen einer Nierenamyloidose im Rahmen der AA Amyloidose wird die 5-Jahres-Überlebensrate mit ca. 40% angegeben [39, 64]. Durch intensiviertere antiinflammatorische Therapien und Verbesserungen in der Therapie der Grunderkrankungen sind jedoch bessere Überlebensraten zukünftig zu erwarten.

### 9.2 Prognose der AL Amyloidose

Das mediane Überleben der Patienten mit systemischer AL Amyloidose beträgt ohne Behandlung ca. 13 Monate [112]. Patienten mit führendem Herzbefall überleben im Median weniger als 9 Monate [113]. Patienten mit isoliertem Befall der Weichteile, des peripheren Nervensystems oder der Nieren haben ein besseres Überleben. Die Prognose der AL Amyloidose hängt unter anderem von der Anzahl der befallenen Organe ab und ist schlechter bei Patienten mit mehr als 2 befallenen Organen [63, 155, 189]. In neueren klinischen Studien wurde die Bedeutung der initialen Erhöhung der kardialen Troponine und des N-terminalen pro-BNP im Serum als prognostisch ungünstiger Parameter hinsichtlich des Überlebens nach Hochdosis Melphalan und autologer Stammzelltransplantation herausgearbeitet [35]. Das Überleben und des progressionsfreie Überleben nach der Chemotherapie hängt entscheidend von der Remission der Plasmazellerkrankung ab. Das Überleben nach Hochdosis-Melphalan und autologer Stammzelltransplantation war signifikant besser bei Patienten, die eine komplette hämatologische Remission (negative Immunfixation, normaler Plasmazellanteil im Knochenmark) erreichten [189] und bei Patienten, bei denen nach Therapie eine Normalisierung der Ratio der freien Serum-Leichtketten erreicht wurde [115].

### 9.3 Prognose der hereditären Amyloidosen

Unbehandelt hat die ATTR Amyloidose eine schlechte Prognose. Innerhalb weniger Jahre bestimmen Invalidisierung durch Polyneuropathie, schwere Herzrhythmusstörungen, Symptome der Kardiomyopathie, kaum zu beeinflussende Diarrhöen mit Malabsorption und Kachexie und ausgeprägte orthostatische Hypotonien das klinische Bild [96]. Der Tod tritt im Allgemeinen 5–15 Jahre nach Beginn der Symptomatik ein; in vielen Populationen liegt die mediane Überlebenszeit unter 10 Jahren [160, 167]. Im Falle eines primär hepatisch synthetisierten Amyloidproteins gilt die LTx als akzeptierte therapeutische Option. Der rechtzeitigen Indikationsstellung, Listung und Organzuweisung für die Lebertransplantation kommt dabei eine entscheidende Bedeutung zu bezüglich des Erfolgs des Verlaufes in der intra- und postoperativen Phase. Prinzipiell weisen lebertransplantierte

Patienten auf dem Boden hereditärer Erkrankungen 1-, 5- und 10-Jahres-Überlebensraten von jeweils 84%, 78% und 71% auf ([www.eltr.org](http://www.eltr.org)).

Symptome der autonomen Dysfunktion wie posturale Hypotension, Diarrhöe und Impotenz, bilden sich meist schlecht zurück [1]. Das Fortschreiten von Glaskörpertrübungen ist durch eine retinale Amyloidproduktion zu erklären [136]. Die kardiale Funktion bleibt im Allgemeinen stabil oder bessert sich etwas. Ein „paradoxes“ Fortschreiten der Kardiomyopathie ist durch Anlagerung von Nichtvariantem-TTR möglich (sog. Wildtyp; 119, 143]. Regelmäßige echokardiographische und ophthalmologische Kontrollen sind daher auch nach der Transplantation erforderlich. Als prognostisch günstige Faktoren haben sich junges Alter, kurzer Krankheitsverlauf, geringe kardiovaskuläre Symptomatik, ein guter Ernährungsstatus, eine nur mäßig fortgeschrittene Polyneuropathie und das Vorliegen der Met30-Mutation gezeigt. Bei Patienten, die bereits einen schlechten Ernährungszustand oder schwere kardiale und autonome Störungen aufweisen, ist der Eingriff mit einer hohen Mortalität verbunden [199]. Bei Varianten mit später Manifestation verschlechtert die altersbedingte Komorbidität die Prognose. Hauptgrund für intra- und perioperative Komplikationen sind die autonome Instabilität und die Kardiomyopathie des Amyloidosepatienten. Bei Varianten mit später Manifestation stellen altersbedingte Komorbiditäten zusätzliche Risikofaktoren dar.

## 10 Impressum

### 10.1 Dosierungen von Medikamenten

Hinsichtlich der angegebenen Dosierungen von Medikamenten wurde auf größtmögliche Sorgfalt geachtet. Dennoch werden die Benutzer aufgefordert, die entsprechenden Empfehlungen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen, insbesondere auch hinsichtlich Dosierungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Aus der Bezeichnung einer Ware mit dem für sie eingetragenen Warenzeichen kann nicht geschlossen werden, dass diese Bezeichnung ein freier Warenname ist, auch wenn der Vermerk nicht angebracht worden ist.

### 10.2 Haftungsausschluss

Die hier enthaltenen Informationen wurden nach dem derzeit besten verfügbaren Wissen zusammengestellt. Eine Gewährleistung für die Vollständigkeit, Richtigkeit und Aktualität kann nicht übernommen werden. Daher sind die Informationen rechtlich nicht verbindlich. Die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. kann daher nicht für Schäden haftbar gemacht werden, die im Zusammenhang mit der Verwendung dieser Inhalte stehen.

Soweit Querverweise zu anderen Organisationen zugänglich gemacht werden, z. B. auch über Links der Homepage [www.amyloid.de](http://www.amyloid.de), weist die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. darauf hin, dass eine Inhaltskontrolle nicht stattfindet und jegliche Haftung ausgeschlossen ist.



## Referenzadressen der Deutschen Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V.



### Innere Medizin:

- ▶ Prof. Dr. med. Hartmut Schmidt, Transplantationshepatologie der WWU Münster, Domagkstr. 3A, 48149 Münster
- ▶ Prof. Dr. med. Friedrich Willig, Am Fuchsberg 28, 69181 Leimen/Heidelberg

### Hämatologie-Onkologie:

- ▶ Frau Dr. med. Jolanta Perz, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg
- ▶ Prof. Dr. med. Orhan Sezer, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Med. Klinik m.S. Hämatologie und Onkologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
- ▶ Frau Dr. med. Ute Hegenbart, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg
- ▶ Dr. med. Stefan Schönland, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg

### Neurologie:

- ▶ Prof. Dr. med. Ernst Hund, Neurologische Klinik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg
- ▶ Frau PD Dr. med. Simone Spuler, Neurologische Klinik Charité, Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

### Pathologie:

- ▶ Prof. Dr. med. Christoph Röcken, Institut für Pathologie; Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin
- ▶ Prof. Dr. med. Wolfgang Saeger, Institut für Pathologie, Marienkrankenhaus, Alfredstr. 9, 22087 Hamburg

### Rheumatologie:

- ▶ Frau Dr. med. Jutta Ernst, Rheumaklinik, 82487 Oberammergau
- ▶ Dr. med. Hartmut Michels, Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen, Gehfeldstr. 24, 82467 Garmisch-Partenkirchen

**Danksagung:** Die Deutsche Gesellschaft für Amyloid-Krankheiten e.V. dankt den INTER-Versicherungen und der Ortho Biotech, Division of Janssen-Cilag GmbH, für die finanzielle Unterstützung bei der Drucklegung der Leitlinien.

### Literatur

- 1 Adams D, Samuel D, GoulonGoeau C, Nakazato M, Costa PMP, Feray C, Plante V, Ducot B, Ichai P, Lacroix C, Metral S, Bismuth H, Said G. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain* 2000; 123: 1495–1504
- 2 Ahlmen M, Ahlmen J, Svalander C, Bucht H. Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatol* 1987; 6: 27–38
- 3 Ahmed Q, Chung-Park M, Mustafa K, Khan MA. Psoriatic spondyloarthropathy with secondary amyloidosis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1107–1110
- 4 Alexanian R, Bergsagel DE, Migliore PJ, Vaughn WK, Howe CD. Melphalan therapy for plasma cell myeloma. *Blood* 1968; 31: 1–10
- 5 Alloni A, Pellegrini C, Ragni T, Goggi C, D'Armini AM, Rinaldi M, Viganò M. Heart transplantation in patients with amyloidosis: single-center experience. *Transplant Proc* 2004; 36: 643–644
- 6 Altland K, Winter P, Saraiva MJ, Suhr O. Sulfite and base for the treatment of familial amyloidotic polyneuropathy: two additive approaches to stabilize the conformation of human amyloidogenic transthyretin. *Neurogenetics* 2004; 5: 61–67
- 7 Ando Y, Terazaki H, Nakamura M, Ando E, Haraoka K, Yamashita T, Ueda M, Okabe H, Sasaki Y, Tanihara H, Uchino M, Inomata Y. A different amyloid formation mechanism: de novo oculoleptomeningeal amyloid deposits after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 345–349
- 8 Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408–427
- 9 Andreola A, Bellotti V, Giorgetti S, Mangione P, Obici L, Stoppini M, Torres J, Monzani E, Merlini G, Sunde M. Conformational switching and fibrillogenesis in the amyloidogenic fragment of apolipoprotein a-I. *J Biol Chem* 2003; 278: 2444–2451
- 10 Andrews TR, Colon-Otero G, Calamia KT, Menke DM, Boylan KB, Kyle RA. Utility of subcutaneous fat aspiration for diagnosing amyloidosis in patients with isolated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1287–1290
- 11 Arbustini E, Verga L, Concardi M, Palladini G, Obici L, Merlini G. Electron and immuno-electron microscopy of abdominal fat identifies and characterizes amyloid fibrils in suspected cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2002; 9: 108–114
- 12 Balakrishnan C, Sule A, Mittal G, Gaitonde S, Pathan E, Rajadhyaksha S, Deshpande RB, Gurmeet M, Samant R, Joshi VR. Treatment of AA amyloidosis in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 907–909
- 13 Barlogie B, Smith L, Alexanian R. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *New Engl J Med* 1984; 310: 1353–1356
- 14 Benson MD. Leptomeningeal amyloid and variant transthyretins. *Am J Pathol* 1996; 148: 351–354
- 15 Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic diseases. *Ann Rheumatic Diseases* 1987; 46: 757–762
- 16 Berk JL, Keane J, Seldin DC, Sancharawala V, Koyama J, Dember LM, Falk RH. Persistent pleural effusions in primary systemic amyloidosis: etiology and prognosis. *Chest* 2003; 124: 969–977
- 17 Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, Gertz M, Giralt S, Jagannath S, Vesole D. *European Group for Blood and Marrow Transplant*. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. *Br J Haematol* 1998; 102: 1115–1123
- 18 Blanche P, Menkes CJ. Immunosuppressive therapy of secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis or Still's disease. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992; 59: 784–789
- 19 Blevins G, Macaulay R, Harder S, Fladeland D, Yamashita T, Yazaki M, Hamidi AK, Benson MD, Donat JR. Oculoleptomeningeal amyloidosis in a large kindred with a new transthyretin variant Tyr69His. *Neurology* 2003; 60: 1625–1630
- 20 Breedveld FC, Markusse HM, MacFarlane JD. Subcutaneous fat biopsy in the diagnosis of amyloidosis secondary to chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 407–410
- 21 Browning MJ, Banks RA, Tribe CR, Hollingworth P, Kingswood C, Mackenzie JC, Bacon PA. Ten years' experience of an amyloid clinic—a clinicopathological survey. *Q J Med* 1985; 54: 213–227
- 22 Cameron JS. Nephrotic syndrome in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; 16: 319–329
- 23 Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, Miossec P. Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 821–825
- 24 Choufani EB, Sancharawala V, Ernst T, Quillen K, Skinner M, Wright DG, Seldin DC. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001; 97: 1885–1887
- 25 Chugh KS, Datta BN, Singhal PC, Jain SK, Sakhuja V, Dash SC. Pattern of renal amyloidosis in Indian patients. *Postgraduate Med J* 1981; 57: 31–35

- 26 Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature* 1959; 183: 1202–1203
- 27 Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002; 99: 4276–4282
- 28 Couverchel L, Maugars Y, Prost A. Outcomes of thirty-four rheumatoid arthritis patients with renal amyloidosis, including twelve given alkylating agents. *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 79–85
- 29 Cucino C, Sonnenberg A. The comorbid occurrence of other diagnoses in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2107–2112
- 30 David J. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis (Review). *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 73–78
- 31 Delgado WA, Aranachavez VE. Amyloid deposits in labial salivary glands identified by electron microscopy. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 51–52
- 32 Delgado WA, Mosqueda A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 310–314
- 33 Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E, Solomon A, Larson RA, Crowley JJ, Barlogie B. Clinical efficacy of high-dose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004; 104: 3520–3526
- 34 Dilek K, Usta M, Ersoy A, Ozdemir B, Yavuz M, Gullulu M, Yurtkuran M. Long-term effects of losartan on proteinuria and renal function in patients with renal amyloidosis. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 443–446
- 35 Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, McConnell JP, Litzow MR, Gastineau DA, Tefferi A, Inwards DJ, Micallef IN, Ansell SM, Porrata LF, Elliott MA, Hogan WJ, Rajkumar SV, Fonseca R, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Zeldenzust SR, Snow DS, Hayman SR, McGregor CG, Jaffe AS. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1881–1887
- 36 Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Therneau TM, Larson DR, Plevak MF, Rajkumar SV, Fonseca R, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Zeldenzust SR, Snow DS, Hayman SR, Litzow MR, Gastineau DA, Tefferi A, Inwards DJ, Micallef IN, Ansell SM, Porrata LF, Elliott MA, Gertz MA. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004; 103: 3960–3963
- 37 Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV, Geyer SM, Witzig TE, Fonseca R, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA. Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. *Amyloid* 2003; 10: 257–261
- 38 Dode C, Cuisset L, Delpech M, Grateau G. TNFRSF1A-associated periodic syndrome (TRAPS), Muckle-Wells syndrome (MWS) and renal amyloidosis. *J Nephrol* 2003; 16: 435–437
- 39 Duston M, Skinner M, Shirahama TS, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. *Am J Med* 1987; 82: 412–414
- 40 Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2571–2573
- 41 Ellie E, Camou F, Vital A, Rummens C, Grateau G, Delpech M, Valleix S. Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). *Neurology* 2001; 57: 135–137
- 42 Ensari C, Ensari A, Tumer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1721–1725
- 43 Ernst J, Mayer-Schlagintweit S, Wienands K, Albrecht HJ. AA-Amyloidose – Therapeutische Beeinflussbarkeit und prognostische Parameter. *Ztschr Rheumatol* 1995; 16: 49–52
- 44 Ernst J, Wienands K, Mayer-Schlagintweit S, Bloching H, Saeger W, Albrecht HJ. Can specific laboratory constellations improve the indication for rectal biopsy and thus contribute to the early diagnosis of AA amyloidosis in inflammatory rheumatic diseases? *Clin Neuropathol* 1997; 16: 49–52
- 45 Escalante A, Ehresmann GR, Jr. Quismorio FP. Regression of reactive systemic amyloidosis due to ankylosing spondylitis following the administration of colchicine. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 920–922
- 46 Fak AS, Ozener C, Akoglu E. Colchicine and secondary amyloidosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 795–796
- 47 Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *New Engl J Med* 1997; 337: 898–909
- 48 Fatihi E, Ramdani B, Fadel H, Hachim K, Zahir K, Benghanem GM, Sqalli S, Zaid D. Prevalence of subcutaneous, labial, and rectal amyloidosis in patients with renal amyloidosis. *Nephrologie* 2000; 21: 19–21
- 49 Fatihi E, Zahir K, Hachim K, Fadel H, Benghanem GM, Sqalli S, Ramdani B, Zaid D. Diagnostic value of accessory salivary gland biopsy in amyloidosis. *Rev Med Interne* 1999; 20: 759–761
- 50 Fiter J, Nolla JM, Valverde J, Roig-Escofet D. Treatment of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 569–570
- 51 Frangione B, Vidal R, Rostagno A, Ghiso J. Familial cerebral amyloid angiopathies and dementia. *Alz Dis Assoc Disorder* 2000; 14: S25–S30
- 52 Frederiksen T, Gotzsche H, Harboe N, Kaer W, Mellemegaard K. Familial primary amyloidosis with severe amyloid heart disease. *Am J Med* 1962; 33: 328–348
- 53 Funabiki K, Kaneko S, Terajima M, Tomita H, Kawano Y, Tomino Y. A case of multicentric Castleman's disease associated with renal amyloidosis and pure red cell aplasia. *Amer J Nephrol* 1998; 18: 247–250
- 54 Furtado AJ. Domino liver transplantation using FAP grafts. HUC experience – hopes and realities. *Amyloid* 2003(Suppl 110): 84–87
- 55 Gafni J, Sohar E. Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. *Amer J Med Sci* 1960; 240: 102–332–336
- 56 Gardner KD, Castellino RA, Kempson R, Young BW, Stamey TA. Primary amyloidosis in the renal pelvis. *New Engl J Med* 1971; 284: 1196–1198
- 57 Genschel J, Haas R, Pröpsting MJ, Schmidt HHJ. Apolipoprotein A-I induced amyloidosis. *FEBS Lett* 1998; 430: 145–149
- 58 Gertz MA. Diagnosing primary amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1278–1279
- 59 Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Ferman J, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Santhorawala V, Sezer O, Solomon A, Grateau G. Definition of organ involvement and treatment response in primary systemic amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Haematol* 2005; 79: 319–328
- 60 Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 246–256
- 61 Gertz MA, Kyle RA, O'Fallon WM. Dialysis support of patients with primary systemic amyloidosis. A study of 211 patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2245–2250
- 62 Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Immunoglobulin light chain amyloidosis and the kidney. *Kidney Int* 2002; 61: 1–9
- 63 Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gastineau DA, Chen MG, Ansell SM, Inwards DJ, Micallef IN, Tefferi A, Litzow MR. Stem cell transplantation for the management of primary systemic amyloidosis. *Am J Med* 2002; 113: 549–555
- 64 Gertz MA, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Kyle RA. Phase II trial of high-dose dexamethasone for previously treated immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Am J Hematol* 1999; 61: 115–119
- 65 Gertz MA, Li CY, Shirahama T, Kyle RA. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (immunoglobulin light chain). *Arch Intern Med* 1988; 148: 929–933
- 66 Gertz MA, Noel P, Kyle RA. Second malignancies after chemotherapy and transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 14: 107–125
- 67 Gillmore JD, Hawkins PN, Pepys MB. Amyloidosis: A review of recent diagnostic and therapeutic developments. *Br J Haematol* 1997; 99: 245–256
- 68 Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24–29

- 69 Godbersen GS, Leh JF, Hansmann ML, Rudert H, Linke RP. Organ-limited laryngeal amyloid deposits: clinical, morphological, and immunohistochemical results of five cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 770–775
- 70 Golling M, Singer R, Weiss G, Mehrabi A, Zapletal C, Kraus T, Herfarth C, Klar E. Sequential (Domino) transplantation of the liver in a transthyretin-50 familial amyloid polyneuropathy – Special reference to cardiological diagnosis and complications. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 21–26
- 71 Gondo T, Ishihara T, Takahashi M, Yokota T, Yamashita Y, Nagasawa T, Kawano H, Kamei T, Okuzono Y, Uchino F, Iwata T. Immunohistochemical and ultrastructural studies of amyloid deposition in squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Amyloid and Amyloidosis*. Plenum Publishing Corporation, Edited by Isoe T, Araki S, Uchino F, Kito S, and Tsubura E. 1988: 759–764
- 72 Gono T, Matsuda M, Dohi N, Hoshi K, Tada T, Sakashita K, Koike K, Aizawa M, Ikeda S. Nephrotic syndrome due to primary AL amyloidosis, successfully treated with VAD and subsequent high-dose melphalan followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Intern Med* 2003; 42: 72–77
- 73 Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, Combe B, Durbach A, Sibilía J, Dougados M, Mariette X. Antitumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2019–2024
- 74 Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R, Sole M, Collado A, Gomez-Casanovas E, Canete JD, Munoz-Gomez J. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24: 912–915
- 75 Grateau G. Musculoskeletal disorders in secondary amyloidosis and hereditary fevers. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 929–944
- 76 Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, Gumaste V, Werther JL, Janowitz HD. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine Baltimore* 1992; 71: 261–270
- 77 Gupta RK, Dowle CS. Cytodiagnosis of amyloid deposition within the breast. *Cytopathology* 1996; 7: 136–140
- 78 Gupta RK, Wakefield J, Halliwell T, Foo K, Lallu S, Naran S, Fauck R. Aspiration cytodiagnosis of amyloid from vitreous fluid. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 294–296
- 79 Halliday BE, Silverman JF, Finley JL. Fine-needle aspiration cytology of amyloid associated with nonneoplastic and malignant lesions. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 270–275
- 80 Haraoka K, Ando Y, Ando E, Sandgren O, Hirata A, Nakamura M, Terazaki H, Tajiri T, Tanoue Y, Sun X, Okabe H, Tanihara H. Amyloid deposition in ocular tissues of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid* 2002; 9: 183–189
- 81 Hartmann A, Holdaas H, Fauchald P, Nordal KP, Berg KJ, Talseth T, Leivestad T, Brekke IB, Flatmark A. Fifteen years' experience with renal transplantation in systemic amyloidosis. *Transpl Int* 1992; 5: 15–18
- 82 Hazenberg BP, Van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 661–690
- 83 Hazenberg BPC, Limburg PC, Bijzet J, Vanrijswijk MH. A quantitative method for detecting deposits of amyloid A protein in aspirated fat tissue of patients with arthritis. *Ann Rheumatic Diseases* 1999; 58: 96–102
- 84 Hazenberg BPC, Vanrijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? *Ann Rheumatic Diseases* 2000; 59: 577–579
- 85 Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242–247
- 86 Heller H, Missmahl HP, Sohar E, Gafni J. Amyloidosis: Its differentiation into peri-reticulin and peri-collagen types. *J Pathol Bact* 1964; 88: 15–34
- 87 Herlenius G, Larsson M, Ericzon BG. FAP World Transplant Register and domino/sequential register update. *Transplant Proc* 2001; 33: 1367
- 88 Herlenius G, Larsson M, Ericzon BG. Results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplant Proc* 2001; 33: 2454
- 89 Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation* 2004; 77: 64–71
- 90 Herrick MK, Debruyne K, Horoupian DS, Skare J, Vanefsky MA, Ong T. Massive leptomeningeal amyloidosis associated with a Val30Met transthyretin gene. *Neurology* 1996; 47: 988–992
- 91 Hiroshima K, Ohwada H, Ishibashi M, Yamamoto N, Tamiya N, Yamaguchi Y. Nodular pulmonary amyloidosis associated with asbestos exposure. *Pathol Int* 1996; 46: 66–70
- 92 Hirschfield GM, Hawkins PN. Amyloidosis: new strategies for treatment. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1608–1613
- 93 Holmgren G, Ericzon BG, Groth CG, Steen L, Suhr O, Andersen O, Wallin BG, Seymour A, Richardson S, Hawkins PN, Pepys MB. Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. *Lancet* 1993; 341: 1113–1116
- 94 Horn U, Goebel HH, Storkel S, Bohl J, Thomas E, Schlote W, Budzilovich G. Immunohistochemistry of amyloid-related neuropathies. *Clin Neuro-pathol* 1991; 10: 237–243
- 95 Hornsten R, Wiklund U, Olofsson BO, Jensen SM, Suhr OB. Liver transplantation does not prevent the development of life-threatening arrhythmia in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese-type (ATTR Val30Met) patients. *Transplantation* 2004; 78: 112–116
- 96 Hund E, Singer R, Linke RP, Willig F, Grau A. Hereditary amyloidoses associated with transthyretin mutations. *Nervenarzt* 2002; 73: 930–936
- 97 Ii K, Kyle RA, Dyck PJ. Immunohistochemical characterization of amyloid proteins in sural nerves and clinical associations in amyloid neuropathy. *Am J Pathol* 1992; 141: 217–226
- 98 Ikeda SI, Chisuwa H, Kawasaki S, Ozawa J, Hoshii Y, Yokota T, Aoi T. Systemic reactive amyloidosis associated with Castleman's disease: serial changes of the concentrations of acute phase serum amyloid A and interleukin 6 in serum. *J Clin Pathol* 1997; 50: 965–967
- 99 Janssen S, Rijswijk MH, Meijer S, Ruinen L, Hem G. Clinical evaluation of AA and AL amyloid disease. *Amyloidosis*. Dordrecht-Boston-Lancaster, M.Nijhoff Publ, Edited by Marrink J and Van Rijswijk MH. 1986: 61–72
- 100 Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000; 93: 535–542
- 101 Kagan A, Huszar M, Frumkin A, Rapoport J. Reversal of nephrotic syndrome due to AA amyloidosis in psoriatic patients on long-term colchicine treatment – Case report and review of the literature. *Nephron* 1999; 82: 348–353
- 102 Kaipainen-Seppänen O, Myllykangas-Luosjärvi R, Lampeinen E, Ikäheimo R. Intensive treatment of rheumatoid arthritis reduces need for dialysis due to secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 232–235
- 103 Kaplan B, Vidal R, Kumar A, Ghiso J, Gallo G. Immunohistochemical microanalysis of amyloid proteins in fine-needle aspirates of abdominal fat. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 403–407
- 104 Kazatchkine MD, Husby G, Araki S, Benditt EP, Benson MD, Cohen AS, Frangione B, Glenner GG, Natvig JB, Westermark P. Nomenclature of amyloid and amyloidosis – WHO-IUIS nomenclature sub-committee. *Bull Who* 1993; 71: 105–108
- 105 Kimura A, Ando E, Fukushima M, Koga T, Hirata A, Arimura K, Ando Y, Negi A, Tanihara H. Secondary glaucoma in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 351–356
- 106 Klemi PJ, Sorsa S, Happonen RP. Fine-needle aspiration biopsy from subcutaneous fat. An easy way to diagnose secondary amyloidosis. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 429–431
- 107 Kobayashi H, Tada S, Fuchigami T, Okuda Y, Takasugi K, Matsumoto T, Iida M, Aoyagi K, Iwashita A, Daimaru Y, Fujishima M. Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. *Brit J Rheumatol* 1996; 35: 44–49
- 108 Kobayashi S, Morita H, Asawa T, Takei Y, Hashimoto T, Ikegami T, Hashikura Y, Kawasaki S, Ikeda S. Peripheral nerve function in patients with familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2003; 10: 17–24



- 109 Koga T, Ando E, Hirata A, Fukushima M, Kimura A, Ando Y, Negi A, Tanihara H. Vitreous opacities and outcome of vitreous surgery in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 188–193
- 110 Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. The fibrillary glomerulopathies. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 751–765
- 111 Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, Tohyama CT, Nakazono K, Murasawa A, Nakano M, Gejyo F. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 123–128
- 112 Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *New Engl J Med* 1997; 336: 1202–1207
- 113 Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. Long-term survival (10 years or more) in 30 patients with primary amyloidosis. *Blood* 1999; 93: 1062–1066
- 114 Kyle RA, Spencer RJ, Dahlin DC. Value of rectal biopsy in the diagnosis of primary systemic amyloidosis. *Amer J Med Sci* 1966; 251: 35–40
- 115 Lachmann HJ, Gallimore R, Gillmore JD, Carr-Smith HD, Bradwell AR, Pepys MB, Hawkins PN. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy. *Br J Haematol* 2003; 122: 78–84
- 116 Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 122–123
- 117 Leissner J, Störkel S, Stockle M, Hohenfellner R. Primary localized amyloidosis of the bladder – a rare cause of gross hematuria. *Aktuel Urol* 1993; 24: 227–231
- 118 Lew W, Seymour AE. Primary amyloid tumor of the breast. Case report and literature review. *Acta Cytol* 1985; 29: 7–11
- 119 Liepnieks JJ, Yazaki M, Benson MD. Continued deposition of wild-type transthyretin in cardiac amyloid after liver transplantation. *Amyloid and Amyloidosis*. Boca Raton, London, New York, CRC Press, Edited by Grateau G, Kyle RA, and Skinner M. 2004: 354–356
- 120 Linke RP. Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch* 2000; 436: 439–448
- 121 Linke RP, Altland K, Ernst J, Gerhard L, Michels H, Saeger W, Willig F. Praktische Hinweise zur Diagnose und Therapie generalisierter Amyloidosen. *Dtsch Ärztebl* 1998; 95: B2048–B2055
- 122 Löfberg H, Grubb A, Thysell H, Nilsson E, Kjellander B, Moller C, Gruic V, Ljungquist A, Sternby NH. The prevalence of renal amyloidosis of the AA-type in a series of 1,158 consecutive autopsies. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1987; 95: 297–302
- 123 Maezawa A, Hiromura K, Mitsuhashi H, Tsukada Y, Kanai H, Yano S, Naruse T. Combined treatment with cyclophosphamide and prednisolone can induce remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis, associated with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 30–32
- 124 Mascalchi M, Salvi FP, Pirini MG, Derrico A, Ferlini A, Lolli F, Plasmati R, Tessa C, Villari N, Tassinari CA. Transthyretin amyloidosis and superficial siderosis of the CNS. *Neurology* 1999; 53: 1498–1503
- 125 Masouye I. Diagnostic screening of systemic amyloidosis by abdominal fat aspiration: an analysis of 100 cases. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 41–45
- 126 Matsuda M, Morita H, Ikeda S. Long-term follow-up of systemic reactive AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: successful treatment with intermediate-dose corticosteroid. *Intern Med* 2002; 41: 403–407
- 127 Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583–596
- 128 Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004; 255: 159–178
- 129 Metternich FU, Brusis T. Surgical ENT therapy of oropharyngeal amyloidosis. *Laryngorhinootologie* 1998; 77: 231–234
- 130 Missmahl HP. Amyloidosen bei chronisch rheumatischen Erkrankungen. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1968; 74: 1102–1116
- 131 Missmahl HP, Böhmer R. Amyloidniere. *Klinische Nephrologie*. Stuttgart, G.Thieme, Edited by Losse H and Renner E. 1982: 266–272
- 132 Mohty M, Albat B, Fegueux N, Rossi JF. Autologous peripheral blood stem cell transplantation following heart transplantation for primary systemic amyloidosis. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 221–223
- 133 Moroni G, Banfi G, Montoli A, Bucci A, Bertani T, Ravelli M, Pozzi C, Leonelli M, Lupo A, Volpi A. Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis: the experience in northern Italy. *Clin Nephrol* 1992; 38: 81–85
- 134 Mpofu S, Teh LS, Smith PJ, Moots RJ, Hawkins PN. Cytostatic therapy for AA amyloidosis complicating psoriatic spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 362–366
- 135 Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Brit J Haematol* 2000; 110: 454–460
- 136 Munar-Ques M, Salva-Ladaria L, Mulet-Perera P, Sole M, Lopez-Andreu FR, Saraiva MJ. Vitreous amyloidosis after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy: ocular synthesis of mutant transthyretin. *Amyloid* 2000; 7: 266–269
- 137 Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology* 1999; 38: 499–503
- 138 Nakamura M, Ando Y, Nagahara S, Sano A, Ochiya T, Maeda S, Kawaji T, Ogawa M, Hirata A, Terazaki H, Haraoka K, Tamihara H, Ueda M, Uchino M, Yamamura K. Targeted conversion of the transthyretin gene in vitro and in vivo. *Gene Ther* 2004; 11: 838–846
- 139 Nakamura T, Yamamura Y, Tomoda K, Tsukano M, Shono M, Baba S. Efficacy of cyclophosphamide combined with prednisolone in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 371–375
- 140 Nakano M, Ueno M, Nishi S, Shimada H, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Sato T, Maruyama Y, Arakawa M. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 154–160
- 141 Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, D'Ossualdo A, Palladini G, Avanzini MA, Torres D, Marciano S, Merlini G. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2966–2969
- 142 Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Bilen H. Effect of losartan treatment on the proteinuria in normotensive patients having proteinuria due to secondary amyloidosis. *Ups J Med Sci* 2001; 106: 183–188
- 143 Olofsson BO, Backman C, Karp K, Suhr OB. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation* 2002; 73: 745–751
- 144 Olsen KE, Sletten K, Westermark P. Extended analysis of AL-amyloid protein from abdominal wall subcutaneous fat biopsy: Kappa IV immunoglobulin light chain. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 713–716
- 145 Olsen KE, Sletten K, Westermark P. The use of subcutaneous fat tissue for amyloid typing by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 355–362
- 146 Ortiz-Santamaria V, Valls-Roc M, Sanmarti M, Olive A. Anti-TNF treatment in secondary amyloidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1425–1426
- 147 Palha JA, Ballinari D, Amboldi N, Cardoso I, Fernandes R, Bellotti V, Merlini G, Saraiva MJ. 4'-Iodo-4'-deoxydoxorubicin disrupts the fibrillar structure of transthyretin amyloid. *Am J Pathol* 2000; 156: 1919–1925
- 148 Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F, Cavalero G, Rustichelli R, Virga G, Merlini G. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004; 103: 2936–2938
- 149 Palladini G, Perfetti V, Perlini S, Obici L, Lavatelli F, Caccialanza R, Invernizzi R, Comotti B, Merlini G. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005; 105: 2949–2951
- 150 Pambuccian SE, Horyd ID, Cawte T, Huvos AG. Amyloidoma of bone, a plasma cell/plasmacytoid neoplasm: Report of three cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 179–186



- 151 Pasternack A, Ahonen J, Kuhlback B. Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. *Transplantation* 1986; 42: 598–601
- 152 Patriarca F, Geromin A, Fanin R, Damiani D, Sperotto A, Baccarani M. Improvement of amyloid-related symptoms after autologous stem cell transplantation in a patient with hepatomegaly, macroglossia and purpura. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 433–435
- 153 Pepys MB, Hawkins PN, Booth DR, Vigushin DM, Tennent GA, Soutar AK, Totty N, Nguyen O, Blake CCF, Terry CJ, Feest TG, Zalin AM, Hsuan JJ. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature* 1993; 362: 553–557
- 154 Perico N, Remuzzi G. Angiotensin II receptor antagonists and treatment of hypertension and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 571–578
- 155 Perz JB, Schonland SO, Hundemer M, Kristen AV, Dengler TJ, Zeier M, Linke RP, Ho AD, Goldschmidt H. High-dose melphalan with autologous stem cell transplantation after VAD induction chemotherapy for treatment of amyloid light chain amyloidosis: a single centre prospective phase II study. *Br J Haematol* 2004; 127: 543–551
- 156 Petersen RB, Goren H, Cohen M, Richardson SL, Tresser N, Lynn A, Gali M, Estes M, Gambetti P. Transthyretin amyloidosis: A new mutation associated with dementia. *Ann Neurol* 1997; 41: 307–313
- 157 Piazza C, Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, Bolzoni A, Peretti G. Endoscopic management of laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a series of 32 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 349–354
- 158 Pizov G, Soffer D. Amyloid tumor (amyloidoma) of a peripheral nerve. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 969–970
- 159 Plante-Bordeneuve V, Carayol J, Ferreira A, Adams D, Clerget-Darpoux F, Misrahi M, Said G, Bonaiti-Pellie C. Genetic study of transthyretin amyloid neuropathies: carrier risks among French and Portuguese families. *J Med Genet* 2003; 40: e120
- 160 Plante-Bordeneuve V, Lulu T, Misrahi M, Reilly MM, Adams D, Lacroix C, Said G. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51: 708–714
- 161 Prayson RA. Amyloid myopathy: Clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1998; 29: 463–468
- 162 Pröpsting MJ, Blaschke M, Haas RE, Genschel J, Hedrich HJ, Manns MP, Schmidt HH. Inosine(15.1) hammerhead ribozymes for targeting the transthyretin-30 mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 313–317
- 163 Pröpsting MJ, Kubicka S, Genschel J, Manns MP, Lochs H, Schmidt HH. Inhibition of transthyretin-met30 expression using Inosine(15.1)-Hammerhead ribozymes in cell culture. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 970–973
- 164 Puchtler H, Sweat F, Levine M. On the binding of Congo red by amyloid. *J Histochem Cytochem* 1962; 10: 355–364
- 165 Quéffelec G, Berentbaum F, Michel C, Mougenot B, Mignon F. AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus: an unusual complication. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1846–1848
- 166 Rajani B, Rajani V, Prayson RA. Peripheral nerve amyloidosis in sural nerve biopsies – A clinicopathologic analysis of 13 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 114–118
- 167 Reilly MM, Staunton H, Harding AE. Familial amyloid polyneuropathy (TTR ala 60) in north west ireland: a clinical, genetic, and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 45–49
- 168 Röcken C, Saeger W, Linke RP. Gastrointestinal amyloid deposits in old age. Report on 110 consecutive autopsical patients and 98 retrospective bioptic specimens. *Path Res Pract* 1994; 190: 641–649
- 169 Röcken C, Schwotzer E, Linke RP, Saeger W. The classification of amyloid deposits in clinicopathological practice. *Histopathology* 1996; 29: 325–335
- 170 Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252–1256
- 171 Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Garini G, Salvadori M. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–1863
- 172 Saeger W, Röcken C, Linke RP. Amyloiddiagnostik in der klinischen Pathologie. *HÄB* 1993; 1: 9–14
- 173 Sakashita N, Ando Y, Jinnouchi K, Yoshimatsu M, Terazaki H, Obayashi K, Takeya M. Familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) with widespread cerebral amyloid angiopathy and lethal cerebral hemorrhage. *PATHOL INT* 2001; 51: 476–480
- 174 Sancharawala V, Wright DG, Seldin DC, Falk RH, Finn KT, Dember LM, Berk JL, Quillen K, Anderson JJ, Comenzo RL, Skinner M. High-dose intravenous melphalan and autologous stem cell transplantation as initial therapy or following two cycles of oral chemotherapy for the treatment of AL amyloidosis: results of a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 381–388
- 175 Saraiva MJ. Transthyretin amyloidosis: a tale of weak interactions. *FEBS Lett* 2001; 498: 201–203
- 176 Schena FP, Pannarale G, Carbonara MC. Clinical and therapeutic aspects of renal amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1996(Suppl 911: 63–68
- 177 Schmidt HH, Nashan B, Pröpsting MJ, Nakazato M, Flemming P, Kubicka S, Boker K, Pichlmayr R, Manns MP. Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation. *J Hepatol* 1999; 30: 293–298
- 178 Schmidt HH, Pröpsting MJ, Manns MP. Familial amyloidosis. *Internist* 1999; 40: 493–501
- 179 Schneider F. AA-amyloidosis in inflammatory rheumatic diseases. A report of clinical experiences. *Z Rheumatol* 1992; 51: 177–182
- 180 Schnitzer TJ, Ansell BM. Amyloidosis in juvenile chronic polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 245–252
- 181 Serratrice J, Granel B, Disdier P, Weiller PJ, Dussol B. Resolution with etanercept of nephrotic syndrome due to renal AA amyloidosis in adult Still's disease. *Am J Med* 2003; 115: 589–590
- 182 Sezer O, Eucker J, Jakob C, Possinger K. Diagnosis and treatment of AL amyloidosis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 417–423
- 183 Sezer O, Eucker J, Schmid P, Possinger K. New therapeutic approaches in primary systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2000; 79: 1–6
- 184 Sezer O, Schmid P, Schweigert M, Heider U, Eucker J, Harder H, Sinha P, Radtke H, Possinger K. Rapid reversal of nephrotic syndrome due to primary systemic AL amyloidosis after VAD and subsequent high-dose chemotherapy with autologous stem cell support. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 967–969
- 185 Shapiro DL, Spiera H. Regression of the nephrotic syndrome in rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with azathioprine. A case report. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1851–1854
- 186 Shaz BH, Lewis WD, Skinner M, Khettry U. Livers from patients with apolipoprotein A-I amyloidosis are not suitable as „domino“ donors. *Mod Pathol* 2001; 14: 577–580
- 187 Shaz HB, Gordon F, Lewis WD, Jenkins RL, Skinner M, Khettry U. Orthotopic liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: A pathological study. *Hum Pathol* 2000; 31: 40–44
- 188 Simmons Z, Blaivas M, Aguilera AJ, Feldman EL, Bromberg MB, Towfighi J. Low diagnostic yield of sural nerve biopsy in patients with peripheral neuropathy and primary amyloidosis. *J Neurol Sci* 1993; 120: 60–63
- 189 Skinner M, Sancharawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, Anderson JJ, O'Hara C, Finn KT, Libbey CA, Wiesman J, Quillen K, Swan N, Wright DG. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85–93
- 190 Smith GR, Tymms KE, Falk M. Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2004; 34: 570–572
- 191 Soto C. Protein misfolding and disease, protein refolding and therapy. *FEBS Lett* 2001; 498: 204–207
- 192 Sousa MM, Ferrao J, Fernandes R, Guimaraes A, Galdes JB, Perdigoto R, Tome L, Mota O, Negro L, Furtado AL, Saraiva MJ. Deposition and passage of transthyretin through the blood-nerve barrier in recipients of familial amyloid polyneuropathy livers. *Lab Invest* 2004; 84: 865–873
- 193 Spuler S. Amyloid-Myopathie. Muskelkrankheiten. Schattauer Verlag, Edited by Spuler S and Moers A. 2004: 253–256
- 194 Spuler S, Emslie-Smith A, Engel AG. Amyloid myopathy: an underdiagnosed entity. *Ann Neurol* 1998; 43: 719–728

- 195 Stangou AJ, Hawkins PN, Heaton ND, Rela M, Monaghan M, Nihyanopoulos P, Ogrady J, Pepys MB, Williams R. Progressive cardiac amyloidosis following liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy – Implications for amyloid fibrillogenesis. *Transplantation* 1998; 66: 229–233
- 196 Stangou AJ, Heaton ND, Hawkins PN. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *New Engl J Med* 2005; 352: 2356
- 197 Stangou AJ, Heaton ND, Rela M, O'Grady J, Mathias CJ, Goodman HJB, Lachmann H, Bybee A, Rowzczenio D, Joshi J, Williams RS, Pepys MB, Hawkins PN. Liver transplantation in ATTR Met30 and other variants: time to shift the paradigm? *Amyloid and Amyloidosis*. Boca Raton, London, New York, CRC Press, Edited by Grateau G, Kyle RA, and Skinner M. 2004: 306–308
- 198 Stangou AJ, Heaton ND, Rela M, Pepys MB, Hawkins PN, Williams R. Domino hepatic transplantation using the liver from a patient with familial amyloid polyneuropathy. *Transplantation* 1998; 65: 1496–1498
- 199 Suhr OB, Ando Y, Holmgren G, Wikstrom L, Friman S, Herlenius G, Ericzon BG. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): A comparative study of transplanted and non-transplanted patient's survival. *Transpl Int* 1998(Suppl 111: S160–S163
- 200 Suhr OB, Svendsen IH, Andersson R, Danielsson A, Holmgren G, Ranlov PJ. Hereditary transthyretin amyloidosis from a Scandinavian perspective. *J Intern Med* 2003; 254: 225–235
- 201 Syversen PV, Juul J, Marhaug G, Husby G, Sletten K. The primary structure of serum amyloid-a protein in the sheep – comparison with serum amyloid-a in other species. *Scand J Immunol* 1994; 39: 88–94
- 202 Tanaka F, Migita K, Honda S, Fukuda T, Mine M, Nakamura T, Yamasaki S, Ida H, Kawakami A, Origuchi T, Eguchi K. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 343–346
- 203 Tashima K, Suhr OB, Ando Y, Holmgren G, Yamashita T, Obayashi K, Terazaki H, Uchino M. Gastrointestinal dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (ATTR Val30Met) – comparison of Swedish and Japanese patients. *Amyloid* 1999; 6: 124–129
- 204 Tietz A. Familiäre Amyloidose im Mannheimer Norden. Universität Heidelberg-Mannheim, 2000
- 205 Tishler M, Pras M, Yaron M. Abdominal fat tissue aspirate in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 395–397
- 206 Tomero E, Carmona L, Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Ruiz-Zorilla A, Laffon A, Garcia-Vicuna R. Infliximab in secondary amyloidosis complicating inflammatory arthropathies. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46: 72
- 207 Toth T, Toth-Jakatics R, Jimi S, Takebayashi S. Increased density of interstitial mast cells in amyloid. A renal amyloidosis. *Modern Pathol* 2000; 13: 1020–1028
- 208 Tuglular S, Yalcinkaya F, Paydas S, Oner A, Utas C, Bozfakioğlu S, Ataman R, Akpolat T, Ok E, Sen S, Dusunsel R, Evrenkaya R, Akoglu E. A retrospective analysis for aetiology and clinical findings of 287 secondary amyloidosis cases in Turkey. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2003–2005
- 209 Uemichi T, Liepnieks JJ, Gertz MA, Benson MD. Fibrinogen A alpha chain Leu 554: an African-American kindred with late onset renal amyloidosis. *Amyloid* 1998; 5: 188–192
- 210 Umezawa M, Tatematsu K, Korenaga T, Fu X, Matushita T, Okuyama H, Hosokawa M, Takeda T, Higuchi K. Dietary fat modulation of apoA-II metabolism and prevention of senile amyloidosis in the senescence – accelerated mouse. *J Lipid Res* 2003; 44: 762–769
- 211 Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis – The Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Int Med* 1996; 124: 407–413
- 212 Van Allen MW, Frohlich JA, Davis JR. Inherited predisposition to generalized amyloidosis. Clinical and pathological study of a family with neuropathy, nephropathy, and peptic ulcer. *Neurology* 1969; 19: 10–25
- 213 van Gameren II, Hazenberg BP, Jager PL, Smit JW, Vellenga E. AL amyloidosis treated with induction chemotherapy with VAD followed by high dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Amyloid* 2002; 9: 165–174
- 214 Varga J, Idelson BA, Felson D, Skinner M, Cohen AS. Lack of amyloid in abdominal fat aspirates from patients undergoing long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1455–1457
- 215 Vavrina J, Muller W, Gebbers JO. Recurrent amyloid tumor of the parotid gland. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 53–56
- 216 Verschuere P, Lensen F, Lerut E, Claes K, De Vos R, Van Damme B, Westhovens R. Benefit of anti-TNFalpha treatment for nephrotic syndrome in a patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthropathy complicated with amyloidosis and glomerulonephritis. *Ann Rheumatic Diseases* 2003; 62: 368–369
- 217 Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 295–300
- 218 Westermarck P, Benson L, Olofsson BO. Fine needle aspiration biopsy of abdominal subcutaneous fat tissue for the diagnosis and typing of amyloidosis. *Amyloidosis*. New York, London, Plenum Publishing Corporation, Edited by Glenner GG, Osseman EF, Benditt EP, Calkins E, Cohen AS, and Zucker-Franklin D. 1986: 613–615
- 219 Westermarck P, Stenkvist B. A new method for the diagnosis of systemic amyloidosis. *Arch Int Med* 1973; 132: 522–523
- 220 Willig F. AA amyloidosis in Crohn's disease, consequences for appraisal of incapacitation. *Pathology Research and Practice* 1999; 195: 372
- 221 Woollons A, Black MM. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 105–109
- 222 Yamada M, Hatakeyama S, Tsukagoshi H. Gastrointestinal amyloid deposition in AL (primary or myeloma-associated) and AA (secondary) amyloidosis: diagnostic value of gastric biopsy. *Hum Pathol* 1985; 16: 1206–1211
- 223 Yamada M, Hatakeyama S, Yamamoto E, Kimura Y, Tsukagoshi H, Yokota T, Uchino F. Localized amyloidosis of the uterine cervix. *Virchows Archiv [A]* 1988; 413: 265–268
- 224 Yazaki M, Liepnieks JJ, Yamashita T, Guenther B, Skinner M, Benson MD. Renal amyloidosis caused by a novel stop-codon mutation in the apolipoprotein A-II gene. *Kidney Int* 2001; 60: 1658–1665
- 225 Ylinen K, G Ronhagen-Riska C, Honkanen E, Ekstrand A, Metsarinne K, Kuhlback B. Outcome of patients with secondary amyloidosis in dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 908–912
- 226 Zhu LC, Sidhu GS, Yee HT, Cassai ND, Goldfarb DS, Wiecek RL. AA-type amyloidosis associated with non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *Hum Pathol* 2004; 35: 1041–1044