

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Hämatologie
und Stammzelltransplantation

Diagnosepfade und Einfluss der Diagnosedauer auf Krankheitsstadium,
Therapieansprechen und Gesamtüberleben bei Patienten mit Leichtketten-Amyloidose
und kardialem Befall

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Sara Oubari
aus Aleppo, Syrien
2021

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/78131

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230406-123921-3



Dieses Werk kann unter einer Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine Bearbeitungen 4.0 Lizenz (CC BY-NC-ND 4.0) genutzt werden.

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter:	Herr Prof. Dr. med. U. Dührsen
2. Gutachter:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Totzeck
3. Gutachter	Herr Prof. Dr. med. Ch. Röcken

Tag der mündlichen Prüfung: 22. November 2022

Publikationen

Wesentliche Bestandteile dieser Arbeiten wurden publiziert in:

Oubari S, Naser E, Papathanasiou M, Luedike P, Hagenacker T, Thimm A, Rischpler C, Kessler L, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland S, Rassaf T, Reinhardt HC, Jöckel KH, Dürig J, Dührsen U, Carpinteiro A. (2021). Impact of time to diagnosis on Mayo stages, treatment outcome, and survival in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. *Eur J Haematol* 107, 449-457.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	8
1.1 Definition	8
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Pathogenese	10
1.3.1 Die Bildung von Amyloidfibrillen	10
1.3.2 Der amyloidogene Plasmazellklon bei der AL-Amyloidose.....	11
1.4 Klinische Manifestationen	12
1.5 Diagnose	14
1.5.1 Klinischer Verdacht auf systemische AL-Amyloidose	14
1.5.2 Histologische Diagnose der AL-Amyloidose.....	14
1.5.3 Kriterien der Organbeteiligung	15
1.5.4 Schweregrad-Einteilung der Organbeteiligung	16
1.5.4.1 Schweregrad der kardialen Beteiligung	16
1.5.4.2 Schweregrad der renalen Beteiligung.....	16
1.5.5 Diagnose der Plasmazellerkrankung	17
1.6 Therapie	18
1.6.1 Erstlinientherapie.....	19
1.6.2 Rezidivtherapie.....	20
1.7 Prognose	20
2 ZIELSETZUNG DER STUDIE	22

3 MATERIAL UND METHODEN	23
3.1 Studiendesign	23
3.2 Studienpopulation	23
3.3 Klinische Daten der Studie	24
3.3.1 Erstellung eines Fragebogens.....	24
3.3.1.1 Klinische Manifestationen.....	24
3.3.1.2 Arztbesuche bis zur Diagnose	24
3.3.1.3 Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Diagnose.....	25
3.3.1.4 Wer stellte zuerst den Verdacht auf AL-Amyloidose?	25
3.4 Studienparameter	26
3.4.1 Hämatologische Parameter.....	26
3.4.2 Organparameter	27
3.5 Statistische Analysen und Ethikvotum.....	28
4 ERGEBNISSE	29
4.1 Patientencharakteristika.....	29
4.2 Die Wege bis zur Diagnose	30
4.2.1 Initiale klinische Manifestationen	30
4.2.2 Arztbesuche bis zur Diagnose	31
4.2.3 Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Diagnose.....	32
4.2.4 Äußerung des Verdachts auf eine AL-Amyloidose	32
4.2.5 Histologische Sicherung der Diagnose.....	32
4.2.6 Organbeteiligung.....	33
4.3 Einfluss der Diagnosedauer auf Krankheitsstadium, Therapieansprechen und Gesamtüberleben bei kardialen Befall	34
4.3.1 Einfluss der Diagnosedauer auf das Gesamtüberleben	34

4.3.2	Einfluss der Diagnosedauer auf die kardialen Mayo-Stadien	36
4.3.3	Einfluss der fortgeschrittenen kardialen Mayo-Stadien von 2004 auf das hämatologische und kardiale Ansprechen nach der Erstlinientherapie	37
4.3.4	Einfluss der Mayo-Stadien auf das Gesamtüberleben.....	40
4.3.5	Einfluss des hämatologischen Ansprechens nach Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben.....	40
5	DISKUSSION	42
5.1	Die Wege bis zur Diagnose	42
5.1.1	Diagnosepfade im Vergleich zu einer US-amerikanischen Studie	42
5.2	Einfluss der Diagnosedauer auf Krankheitsstadium, Therapieansprechen und Gesamtüberleben bei kardialem Befall	43
5.2.1	Diagnosedauer als wichtiger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben	43
5.2.2	Diagnosedauer als Einflussfaktor auf den Schweregrad der Herzbeteiligung .	44
5.2.3	Diagnosedauer als Einflussfaktor auf das Therapieansprechen	45
5.2.4	Überlebensunterschiede zwischen den beiden Mayo-Klassifikationen	46
5.3	Diskussion weiterer Studienergebnisse	47
5.3.1	Patienten mit vorbekannter Plasmazellerkrankung	47
5.3.2	Höhere dFLC und Plasmazellinfiltration im Knochenmark bei Patienten mit kardialer Beteiligung.....	47
5.4	Schwächen und Stärken der Studie	48
6	ZUSAMMENFASSUNG	49
7	LITERATURVERZEICHNIS	51

8 VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN	55
9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	57
10 ANHANG (FRAGEBOGEN).....	58
11 DANKSAGUNG.....	62
12 LEBENSLAUF	63

1 EINLEITUNG

1.1 Definition

Die Amyloidose ist eine seltene erbliche oder erworbene nicht-maligne Erkrankung, die durch Ablagerungen von fehlgefalteten, unlöslichen, fibrillären Proteinen in den Extrazellularraum gekennzeichnet ist (Falk *et al.*, 1997; Wechalekar *et al.*, 2016). Man unterscheidet lokale Amyloidosen, wo es zu örtlichen, oft tumorösen Ablagerungen kommt, von systemischen Amyloidosen, bei denen Amyloid eher diffus in einzelnen oder mehreren Organen abgelagert wird und die Organfunktion beeinträchtigt (Wechalekar *et al.*, 2016). Je nach pathologischem Vorläuferprotein sind mehr als 30 Amyloid-Formen bekannt (Tabelle 1) (Wechalekar *et al.*, 2016). Historisch gesehen gelang die erste medizinische Beschreibung von Amyloid in der Mitte des 19. Jahrhunderts (1854), als Virchow nach Färbung kleiner runder Ablagerungen (*corpora amylacea*) mit einem jodhaltigen Farbstoff im postmortalen menschlichen Hirngewebe eine hellblaue Substanz entdeckte. Durch Zugabe von Schwefelsäure entstand eine zelluloseähnliche, violett gefärbte Substanz. Dieses Material wurde aus dem botanischen Wortschatz als „Amyloid“ bezeichnet. Im Jahre 1859 stellten Friedreich und Kekule aufgrund des hohen Stickstoff- und geringen Kohlenhydratgehalts erstmals fest, dass es sich bei diesen Ablagerungen um Proteine und nicht um Zellulose handeln musste (Cohen, 1986; Sipe und Cohen, 2000; Virchow, 1854).

Die beiden häufigsten Amyloidose-Formen sind die Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) und die Transthyretin-Amyloidose (ATTR). Bei der ATTR unterscheidet man die Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt) von der seltener vorkommenden hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRm). Die ATTRwt wird in zunehmendem Maße, zurzeit bei 13% der Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener Ejektionsfraktion und linksventrikulärer Hypertrophie > 12 mm diagnostiziert (Gonzalez-Lopez *et al.*, 2015) und ist damit wahrscheinlich die häufigste Form der systemischen Amyloidosen.

Bei der systemischen AL-Amyloidose werden monoklonale amyloidogene Leichtketten vom Typ Lambda oder Kappa aus klonalen Plasmazellen im Knochenmark synthetisiert, welche sich in verschiedenen Organen in Form von Amyloid ablagern (Falk *et al.*, 1997). Diese Ablagerungen können in allen Organen, mit Ausnahme des zentralen Nervensystems, zu finden sein und zu Organfunktionsverschlechterungen und unbehandelt zum Tode führen.

	Erworben oder hereditär	Zugrunde liegende Erkrankung	Amyloidogenes Protein	Organbefall
AL	erworben	Plasmazelldyskrasie	Monoklonale Immunglobuline Leichtkette	Herz und Niere +++ Leber ++ PN und AN + Weichteile, GIT
ATTRwt	erworben		Wildtyp TTR	Herz +++ Karpaltunnelsyndrom
ATTRm	hereditär	Mutationen im TTR-Gen	Mutiertes TTR	PN und AN +++ Herz ++
AA	erworben	Entzündliche Erkrankungen (RA, JIA, IVDU, PFS)	Serum-Amyloid A	Niere +++ Leber + Herz +/-, GIT
AFib	hereditär	Mutiertes Fibrinogen- α -Ketten-Gen	Mutiertes Fibrinogen	Niere +++ Leber +/-
Alect2	erworben	unbekannt	Lect2	Niere +++ Leber ++
AApoA1	hereditär	Mutation im Apolipoprotein-A1-Gen	Mutiertes Apo A1	Niere und Leber ++ Herz + PN +/-, Hoden
ALys	hereditär	Mutationen in Lysosomen-Genen	Mutierte Lysosomen-Proteine	Leber ++ Niere + GIT, Haut
AGel	hereditär	Mutationen in Gelsolin-Genen	Mutiertes Gelsolin	PN ++ Niere +/-
Aβ2M	erworben	Langjährige Dialyse	β 2M	Karpaltunnelsyndrom Arthropathie
	hereditär	Mutationen im β 2M-Gen	Mutiertes A β 2M	AN

AA: Serum-Amyloid-A-Amyloidose, AApoA1: Apolipoprotein-A1-Amyloidose, A β 2M: β ₂-Mikroglobulin-Amyloidose, AFib: Fibrinogen- α -Ketten-Amyloidose, AGel: Gelsolin-Amyloidose, AL: Leichtketten-Amyloidose, Alect2: Chemotaktische Leukozyten-Faktor-2-Amyloidose, Alys: Lysosomale Amyloidose, AN: Autonomes Nervensystem, ATTR: Transthyretin-Amyloidose (wt: wildtyp, m: mutiert), PFS: Periodische Fiebersyndrome (Mutationen in Genen, die Serum-Amyloid A regulieren), GIT: Gastrointestinaler Trakt, IVDU: Intravenöse Drogenabhängige, JIA: Juvenile idiopathische Arthritis, PN: Peripheres Nervensystem, RA: Rheumatoide Arthritis.
Häufigkeitsgrad: selten +/- bis sehr häufig +++

Tabelle 1: Charakteristika der häufigsten Amyloidose-Formen, modifiziert nach Wechalekar *et al.* (2016).

1.2 Epidemiologie

Repräsentative epidemiologische Daten zu Prävalenz und Inzidenz sind weltweit unzureichend dokumentiert. Bei der systemischen AL-Amyloidose liegt die Inzidenz bei 5-13 pro eine Million Personenjahre (Kyle *et al.*, 1992). In einer Studie aus den Vereinigten Staaten stieg die Prävalenz der AL-Amyloidose von 15,5 Fällen pro eine Million Einwohner im Jahre 2007 auf 40,5 Fälle pro eine Million Einwohner im Jahre 2015 signifikant an, während die Inzidenz von 9,7 Fällen pro eine Million Einwohner im Jahre 2008 auf 14 Fälle pro eine Million Einwohner im Jahre 2015 im Vergleich nur leicht stieg (Quock *et al.*, 2018). Daten aus England wurden anhand der Totenscheine der registrierten Patienten im „*National Amyloidosis Centre*“ ermittelt. Die Inzidenz der AL-Amyloidose betrug hier im Jahre 2008 3 Fälle pro eine Million Einwohner (Pinney *et al.*, 2013). Für Deutschland liegen keine statistischen Daten vor.

1.3 Pathogenese

1.3.1 Die Bildung von Amyloidfibrillen

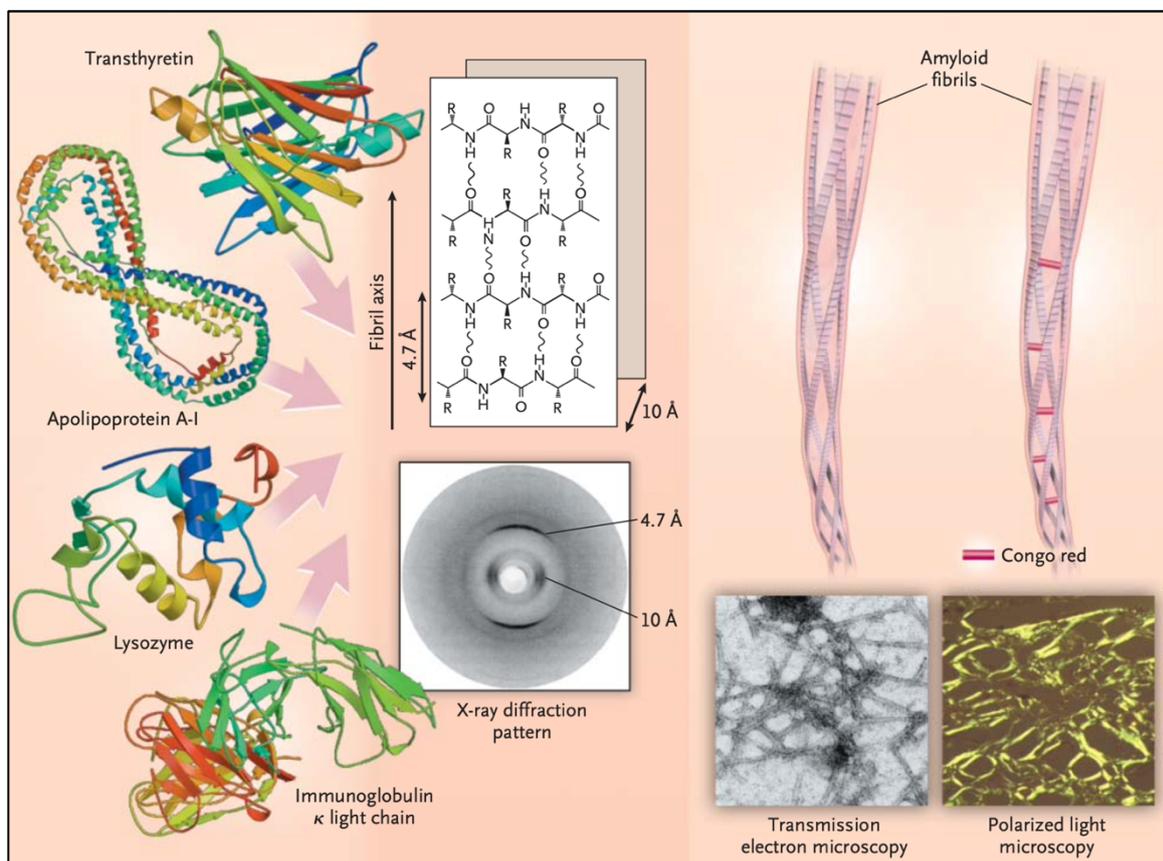


Abbildung 1: Strukturelle Merkmale von Amyloid (Merlini und Bellotti, 2003).

Amyloidosen sind Proteinfehlfaltungskrankheiten, bei denen verschiedene Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche fibrilläre Aggregate in den Organen abgelagert werden (Carrell und Lomas, 1997). Elektronenmikroskopisch zeigen sich unverzweigte Amyloidfibrillen mit einer Breite von 10 bis 12 nm, die bei der Untersuchung mit Röntgenstrahlen ein Cross- β -Strukturmuster und eine charakteristische Affinität für Kongorot mit rotgrüner Doppelbrechung unter polarisiertem Licht zeigen (Abbildung 1) (Merlini und Bellotti, 2003). Amyloidbildung ist ein komplexer Prozess und wird durch mehrere Faktoren moduliert und beeinflusst: intrazelluläre Proteinhomeostase, Interaktionen mit dem Mikroumfeld, wie extrazelluläre Chaperone, welche möglicherweise im Rahmen einer „*in vivo clearance*“ eine Rolle spielen, Matrixkomponenten einschließlich Glykosaminoglykanen und Kollagen, die die Aggregation und den Fibrillen-Aufbau begünstigen, verminderte Proteolyse, Scherkräfte, Endoproteasen und Metalle (Abbildung 2) (Merlini, 2017; Merlini und Bellotti, 2003). Das Serum-Amyloid P (SAP) ist ein Hauptbestandteil aller Amyloidablagerungen. Es bindet unabhängig vom Vorläuferprotein an die Amyloidfibrillen und verhindert deren Resorption oder Degradation (Pepys, 1992). Die Amyloidbildung kann durch steigende Konzentration eines amyloidogenen Vorläuferproteins im Blut oder durch Veränderungen in der Aminosäuresequenz bei hereditären Amyloidosen getriggert werden. Die gebildeten Fibrillen führen zu zellulärem oxidativem Stress, Zelltod und Destruktion der Gewebestruktur, welche zu Organfunktionsverschlechterungen und Tod führen können (Merlini, 2017; Merlini und Bellotti, 2003).

1.3.2 Der amyloidogene Plasmazellklon bei der AL-Amyloidose

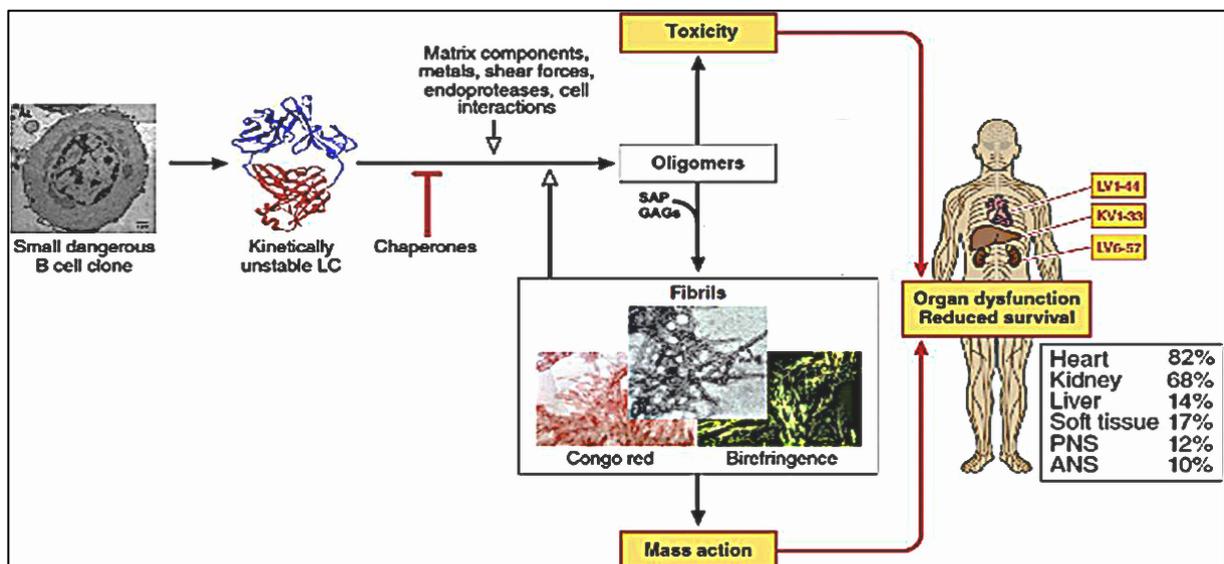


Abbildung 2: Die Pathogenese der AL-Amyloidose (Merlini, 2017).

Ursächlich für die systemische AL-Amyloidose ist ein meist indolenter B-Zell-Klon, welcher durch destabilisierende somatische Mutationen in den „*complementarity-determining regions*“ oder der Gerüstregion der variablen Region der Leichtkette entsteht und die Bildung von instabilen fehlgefalteten Leichtketten mit hoher Proteindynamik begünstigt (Blancas-Mejia *et al.*, 2018). Die Interaktionen dieser fehlgefalteten Leichtketten mit dem Mikroumfeld führen zur Bildung von organotoxischen Oligomeren und zur Aggregation (Merlini, 2017). Die Oligomere bilden hoch organisierte Fibrillen, die sich in Form von Leichtketten-Amyloid in den Organen ablagern (Abbildung 2) (Merlini, 2017).

Der Organotropismus bei der AL-Amyloidose hängt möglicherweise mit dem mutierten Leichtkettengen der variablen Region und der Genfamilie des Klons zusammen. Studien haben gezeigt, dass das Keimbahngen LV6-57 bei der systemischen AL-Amyloidose mit einer Nierenbeteiligung assoziiert ist, während LV1-44 das Herz als Zielorgan bevorzugt (Perfetti *et al.*, 2012) und KV1-33 mit einer Leberbeteiligung assoziiert ist (Kourelis *et al.*, 2017).

Die Analyse klonaler Plasmazellen bei der AL-Amyloidose mittels „Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung“ (iFISH) zeigte, dass die Translokation t(11;14) die häufigste Aberration ist (40-60%) (Bochtler *et al.*, 2015). Die chromosomalen Aberrationen spielen zunehmend eine Rolle bei der Therapieentscheidung (siehe Abschnitt 1.6).

1.4 Klinische Manifestationen

Die klinischen Anzeichen und Symptome der systemischen AL-Amyloidose sind vielseitig und variieren in Abhängigkeit von der Ausbreitung der Erkrankung und der Schwere des Organbefalls. Das Herz (82% der Fälle) und die Niere (68%) sind am häufigsten betroffen (Abbildungen 2 und 3) (Falk *et al.*, 1997; Merlini, 2012 und 2017). Recht spezifische Zeichen für das Vorliegen einer AL-Amyloidose sind die Makroglossie, welche bei etwa 15-20% der Patienten vorkommt, und spontane periorbitale Einblutungen bei normaler Gerinnung und fehlendem Trauma (Abbildung 3) (Wechalekar *et al.*, 2016).

Andere Organbeteiligungen mit den dazu gehörigen Symptomen und Krankheitszeichen sind in Tabelle 2 zusammengestellt (Falk *et al.*, 1997).

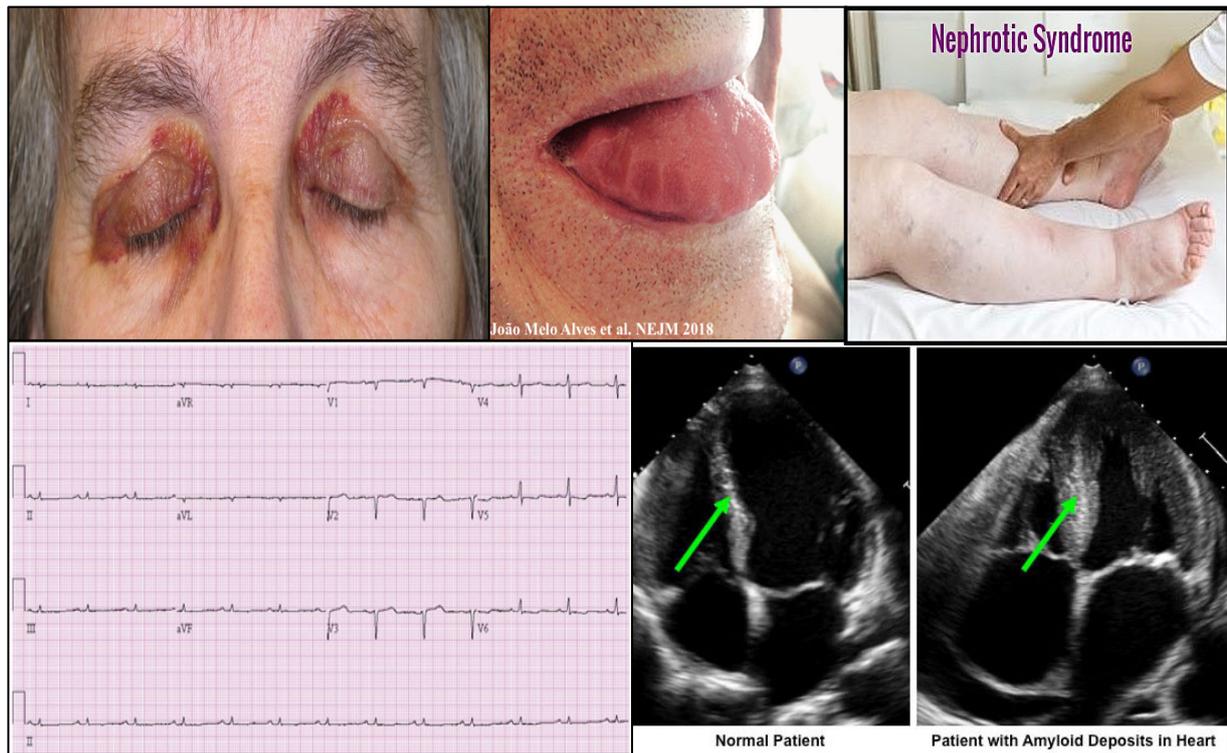


Abbildung 3: Die häufigsten Manifestationen der AL-Amyloidose.

Organbefall	Klinische Anzeichen und Symptome
Herz	Dyspnoe, Husten, periphere Ödeme, Pleuraerguss, Herzrhythmusstörung, Palpitationen, Synkope, Hepatomegalie, erhöhter Jugularvenendruck, rechtsseitiges drittes Herzgeräusch, Angina pectoris
Niere	Proteinurie, schäumender Urin, periphere Ödeme, Augenlidödeme, Anasarka, Hypalbuminämie, eingeschränkte Nierenfunktion
Magen-Darm-Trakt	Malabsorption, Pseudo-Ileus, Gewichtsabnahme, blutige Diarrhö
Leber	Massive derbe Hepatomegalie
Peripheres Nervensystem	Dysästhesie, Parästhesie, Polyneuropathie
Autonomes Nervensystem	Orthostatische Dysfunktion, Impotenz, Motilitätsstörung des Magen-Darm-Trakts, Obstipation, Diarrhö, Harnverhalt
Haut und Weichteile	Makroglossie, submandibuläre Fülle, Nageldystrophie, Alopezie, Heiserkeit, periorbitale Hämatome („raccoon eyes“), Karpaltunnelsyndrom
Lunge	Selten symptomatische interstitielle Infiltrate
Endokrinium	Nebenniereninsuffizienz (Nebennierenbefall) Hypothyreose in 10-20% der Fälle (Schilddrüsenbefall)

Tabelle 2: Klinische Befunde und Symptome der systemischen AL-Amyloidose (Falk *et al.* 1997).

1.5 Diagnose

1.5.1 Klinischer Verdacht auf systemische AL-Amyloidose

Die Seltenheit der Erkrankung, die schleichenden unspezifischen Symptome und die fehlende ärztliche Erfahrung erschweren und verzögern die Diagnose (Gertz, 2014; McCausland *et al.*, 2018). In einer US-amerikanischen Studie wurden bei 533 Amyloidose-Patienten mit Hilfe einer Online-Umfrage das Zeitintervall von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung und die hierfür notwendige Art und Anzahl von Arztkontakten erfasst (Lousada *et al.*, 2015). Bei 37% der Patienten dauerte die Diagnosestellung ab Symptombeginn länger als ein Jahr. Die mediane Anzahl der aufgesuchten Ärzte bis zur Diagnose lag bei drei. Die Diagnose wurde von Hämatologen/Onkologen in 34%, Nephrologen in 23% und Kardiologen in 19% der Fälle gestellt.

Es gibt einige klinische Krankheitsanzeichen, welche hochsuspekt auf eine AL-Amyloidose sind und als sogenannte „*red flags*“ für einen begründeten Verdacht gelten. Patienten mit einem nephrotischen Syndrom in Kombination mit Herzinsuffizienzsymptomen, eine autonome oder periphere Neuropathie bei nicht-diabetischen Patienten, eine linksventrikuläre Hypertrophie mit Niedervoltage in den Extremitäten-Ableitungen der Elektrokardiographie (Abbildung 3), eine Hepatomegalie mit normaler Bildgebung der Leber ohne andere erklärende Ursache oder eine Albuminurie bei monoklonaler Gammopathie (MGUS) oder multiplem Myelom (MM) (Merlini *et al.*, 2013). In diesen Fällen sollte gezielt nach einer AL-Amyloidose gesucht werden, die dann histologisch gesichert werden muss.

1.5.2 Histologische Diagnose der AL-Amyloidose

Der Goldstandard für die Diagnose der systemischen AL-Amyloidose ist der histologische Nachweis von Amyloid durch eine Probeentnahme aus einem involvierten Organ oder alternativ, allerdings mit einer niedrigeren Sensitivität, aus einer Fettgewebs-, Rektum- oder Speicheldrüsenbiopsie (Falk *et al.*, 1997; Gertz *et al.*, 2005). Der hinreichende klinische Verdacht und der Nachweis von Amyloid in einem einzelnen Gewebe oder Organ ist für die Diagnosestellung ausreichend (Gertz *et al.*, 2005). Hier werden Kongorot-positive, interstitielle oder vaskuläre Amyloidablagerungen nachgewiesen, die polarisationsoptisch eine grüne oder rot-gelbliche Doppelbrechung aufweisen (Falk *et al.*, 1997; Gertz *et al.*, 2005; Wechalekar *et al.*, 2016). Die weitere Typisierung des Amyloids erfolgt immunhistochemisch oder

massenspektrometrisch und ist unverzichtbar, da sich die Therapien unterschiedlicher Amyloidose-Formen deutlich unterscheiden (Merlini und Bellotti, 2003; Merlini *et al.*, 2011).

1.5.3 Kriterien der Organbeteiligung

Hinweise auf eine Organbeteiligung im Rahmen der systemischen AL-Amyloidose werden nach bestimmten klinischen und laborchemischen Kriterien (Gertz *et al.*, 2005) und nach Empfehlungen des „10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis“ definiert (Tabelle 3). Vorbekannte Komorbiditäten (z.B. arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus) mit ähnlicher Symptomatik sollten bei der Beurteilung berücksichtigt werden.

Organbefall	
Herz	<u>Hauptkriterien</u> Endomyokardbiopsie oder Biopsie eines anderen Organs bei echokardiographischem Hinweis auf eine kardiale Amyloidose (Septum- und Hinterwanddicke > 12 mm, Hypertrophie der rechten freien Herzwand, diastolische Dysfunktion)
	<u>Nebenkriterien</u> Erhöhte Herzbiomarker NTproBNP und cTnT EKG: Niedervoltage in den Extremitätenableitungen < 5 mV
Niere	Nierenbiopsie oder Biopsie eines anderen Organs bei Proteinurie > 0,5 g/d, überwiegend Albuminurie
Magen-Darm-Trakt	Biopsie bei symptomatischen Patienten
Leber	Leberbiopsie oder Biopsie eines anderen Organs bei: Hepatomegalie > 15 cm bei fehlenden Hinweisen auf eine Stauungsleber bei Herzinsuffizienz Erhöhte alkalische Phosphatase > 1,5-facher oberer Normwert
Peripheres Nervensystem	Klinische Diagnose oder Suralnervenbiopsie
Autonomes Nervensystem	Klinische Diagnose
Haut und Weichteile	Klinische Diagnose (Makroglossie, Arthropathie, Haut, Muskel, Lymphknoten, Karpaltunnelsyndrom, Kiefer-Klaudikation) oder Biopsie
Lunge	Lungenbiopsie

	oder Biopsie eines anderen Organs bei radiologischem Nachweis interstitieller Infiltrate
cTnT: Kardiales Troponin T, EKG: Elektrokardiogramm, NTproBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid.	

Tabelle 3: Diagnosekriterien der AL-Amyloidose nach Gertz *et al.* (2005).

1.5.4 Schweregrad-Einteilung der Organbeteiligung

1.5.4.1 Schweregrad der kardialen Beteiligung

Die Prognose der Erkrankung hängt insbesondere von der Schwere der kardialen Beteiligung ab. Derzeit sind in der klinischen Praxis zwei Klassifikationen in Verwendung, die modifizierte Mayo-Klassifikation von 2004 (Mayo-Klassifikation 2004) (Dispenzieri *et al.*, 2004; Wechalekar *et al.*, 2013) und die revidierte Mayo-Klassifikation von 2012 (Mayo-Klassifikation 2012) (Kumar *et al.*, 2012). Die Herzbiomarker NTproBNP (N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid) und cTnT (kardiales Troponin T) und die Differenz zwischen der involvierten und der nicht-involvierten Leichtkette (dFLC) sind prädiktive Marker für das Überleben (Dispenzieri *et al.*, 2004; Gertz, 2014; Kumar *et al.*, 2012). Die Stadien der Mayo-Klassifikationen von 2004 und 2012 sind in Tabelle 4 dargestellt.

1.5.4.2 Schweregrad der renalen Beteiligung

Prädiktive Marker für die Progression in eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz bei Patienten mit Nierenbeteiligung sind die Proteinurie pro 24 h und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in ml/min/1,73 m². Je nach Schwere der renalen Beteiligung werden die Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt (Tabelle 4) (Palladini *et al.*, 2014).

Mayo-Klassifikation 2004				
Mayo-Stadium	NTproBNP Schwellenwert 332 pg/ml	cTnT* Schwellenwert 0,035 ng/ml	Medianes Gesamtüberleben (Monate)	
Stadium I	< 332	< 0,035	26,4	
Stadium II	Einer der beiden Marker oberhalb des Schwellenwerts		10,5	
Stadium IIIa	332-8500	≥ 0,035	3,5	
Stadium IIIb	≥ 8500	≥ 0,035		
Mayo-Klassifikation 2012				
Mayo-Stadium	NTproBNP Schwellenwert 1800 pg/ml	cTnT Schwellenwert 0,025 ng/ml	dFLC Schwellenwert 180 mg/l	Medianes Gesamtüberleben (Monate)

Stadium I	< 1800	< 0,025	< 180	94,1
Stadium II	Ein Marker oberhalb des Schwellenwerts			40,3
Stadium III	Zwei Marker oberhalb des Schwellenwerts			14
Stadium IV	≥ 1800	≥ 0,025	≥ 180	5,8
Renale Klassifikation nach Palladini <i>et al.</i> 2014				
Stadium	Proteinurie Schwellenwert 5 g/24h	GFR Schwellenwert 50 ml/min/1,73 m ²	Dialysepflichtigkeit nach 3 Jahren	
Stadium I	≤ 5	≥ 50	0-4%	
Stadium II	weder Stadium I noch III		7-35%	
Stadium III	> 5	< 50	60-80%	
cTnT: kardiales Troponin T, dFLC: Differenz zwischen der involvierten und nicht-involvierten Leichtkette, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, NTproBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid. *Troponin I mit einem Schwellenwert von 0,1 ng/ml entspricht Troponin T mit einem Schwellenwert von 0,035 ng/ml in der Mayo-Klassifikation von 2004.				

Tabelle 4: Organbezogene prognostische Klassifikationen.

1.5.5 Diagnose der Plasmazellerkrankung

Die zugrunde liegende klonale Plasmazellerkrankung wird nach einem Konsens der „*International Myeloma Working Group*“ definiert (Rajkumar *et al.*, 2014). Die Immunfixationselektrophorese im Serum (Sensitivität 71%) und Urin (Sensitivität 84%) und die Quantifizierung freier Leichtketten sind essenziell, um monoklonale Immunglobuline und Immunglobulin-Leichtketten nachzuweisen. Mit allen drei Assays zusammen besteht eine Sensitivität von 99% (Gertz *et al.*, 2005).

Die amyloidogene Leichtkette ist bei der AL-Amyloidose, anders als beim multiplen Myelom, viermal häufiger vom Typ Lambda als vom Typ Kappa (Wechalekar *et al.*, 2016). Das Ausmaß der Plasmazellinfiltration im Knochenmark liegt median bei 10% (Gertz *et al.*, 2005). Daher handelt es sich in den meisten Fällen um eine monoklonale Gammopathie ohne Hinweis auf ein multiples Myelom oder um ein schwelendes multiples Myelom („*smoldering myeloma*“), während nur in 10-15% der Fälle ein voll ausgeprägtes multiples Myelom vorliegt (Rajkumar *et al.*, 1998; Wechalekar *et al.*, 2016). Bei etwa 1% der Patienten sind andere lymphoproliferative Erkrankungen, wie ein Marginalzonenlymphom, eine chronische lymphatische Leukämie und ein lymphoplasmozytisches Lymphom (Morbus Waldenström), die zugrundeliegenden Erkrankungen (Sanchorawala *et al.*, 2006; Zanwar *et al.*, 2019). Bei ca.

40-60% der Patienten ist eine Translokation t(11;14) molekularzytogenetisch nachweisbar (Bochtler *et al.*, 2015; Dumas *et al.*, 2020; Premkumar *et al.*, 2021).

1.6 Therapie

Das Therapieziel der systemischen AL-Amyloidose ist die rasche Reduktion des ursächlichen Plasmazellklons, wodurch die Neubildung amyloidogener Leichtketten reduziert wird und schließlich weniger Amyloid in den Organen abgelagert wird. Je besser das hämatologische Ansprechen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Organansprechens, was mit einem Überlebensvorteil einhergeht (Kumar *et al.*, 2012). Daher verfolgt die Therapie das Ziel, eine möglichst tiefe hämatologische Remission zu erreichen. Die Behandlung der AL-Amyloidose lehnt sich im Wesentlichen an die bekannten Schemata für das multiple Myelom an. Hierbei kommen konventionelle und hochdosierte Chemotherapien (z.B. Melphalan, Cyclophosphamid oder Bendamustin), Proteasom-Inhibitoren (z.B. Bortezomib [Firmenname Velcade®]), monoklonale Antikörper (z.B. Daratumumab), immunmodulatorische Substanzen (IMiDe, z.B. Lenalidomid [Firmenname Revlimid®] oder Pomalidomid), Glukokortikosteroide (z.B. Dexamethason oder Prednison) oder der BCL-2-Inhibitor Venetoclax zum Einsatz.

Grundsätzlich ist bei der Therapie der AL-Amyloidose zu beachten, dass die Patienten aufgrund der vorgeschädigten Organe zytotoxische Therapien wesentlich schlechter vertragen als Patienten ohne Amyloidose, so dass die für das multiple Myelom etablierten Therapieprotokolle oft niedriger dosiert werden müssen. Die Auswahl des Therapieregimes richtet sich nach der Schwere der Organbeteiligung, insbesondere beim Herzbefall, und den Komorbiditäten (Abbildung 4) (Palladini *et al.*, 2020).

Zunehmend spielt die iFISH-Diagnostik eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung. Das Therapieansprechen auf eine Bortezomib-haltige-Therapie ist z.B. bei Patienten mit der Translokation t(11;14) mit einer Hazard Ratio von 3:1 deutlich schlechter als bei Patienten ohne t(11;14) (Bochtler *et al.*, 2015; Dumas *et al.*, 2020). Im Gegensatz dazu führt eine Behandlung mit dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax bei t(11;14) zu sehr guten Ansprechraten (Premkumar *et al.*, 2021). Trisomien sind bei Behandlung mit Melphalan und Bortezomib mit einer schlechten Prognose assoziiert. Patienten mit Trisomie 1q21 (25% der Patienten) zeigen ein schlechtes Ansprechen auf konventionell dosiertes Melphalan und Dexamethason (MDex-Protokoll), das mit hohen Dosierungen überwunden werden kann (Merlini, 2017).

1.6.1 Erstlinientherapie

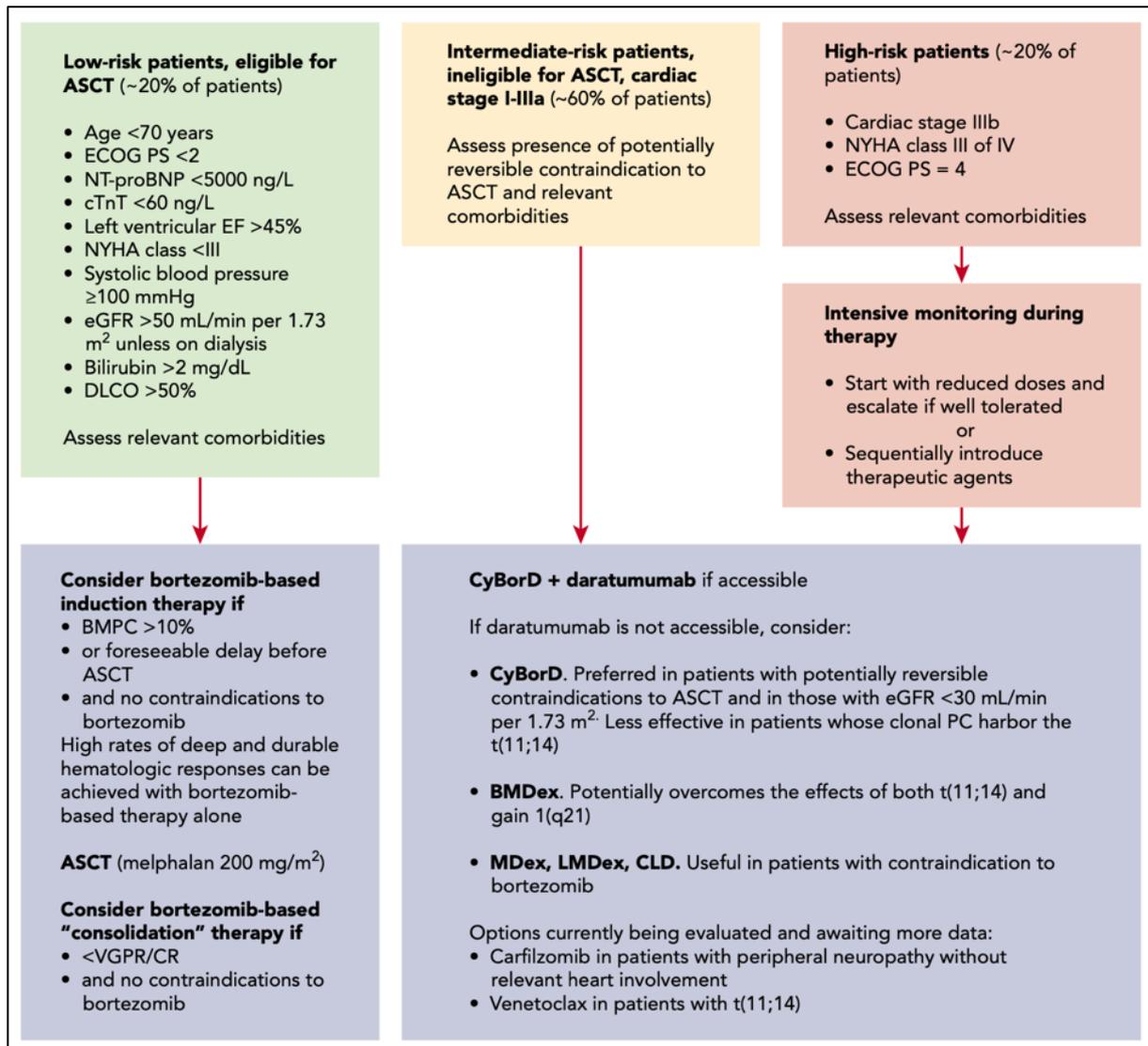


Abbildung 4: Risikoadaptierte Therapieempfehlungen für die AL-Amyloidose (Palladini *et al.*, 2020).

Bei geeigneten fitten Patienten (niedriges Risiko für therapiebedingte Komplikationen) mit einer Plasmazellinfiltration > 10% im Knochenmark sollte eine Bortezomib-haltige Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan (HDM) und autologer Stammzelltransplantation (ASZT) angestrebt werden (Abbildung 4) (Palladini *et al.*, 2020). Bei einer Plasmazellinfiltration < 10% und fehlenden relevanten Komorbiditäten kann die HDM und ASZT ohne Induktionstherapie durchgeführt werden. Bei Patienten mit intermediärem Risiko wird bei fehlenden Kontraindikationen eine Bortezomib-haltige Therapie nach dem Dara-CyBorD-Protokoll mit Daratumumab, Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason oder nach dem BMDex-Protokoll mit Bortezomib, Melphalan und

Dexamethason empfohlen (Palladini *et al.*, 2020). Die Hinzunahme des monoklonalen CD38-Antikörpers Daratumumab zum Standard-CyBorD-Protokoll zeigte in der ANDROMEDA-Studie signifikant bessere hämatologische und Organremissionsraten als CyBorD allein (Kastritis *et al.*, 2021). Die Kombination ist seit Ende Juni 2021 zur Behandlung der AL-Amyloidose zugelassen. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Herzbefall (Hochrisiko) werden dosisreduzierte Therapieregime empfohlen, um schwerwiegende Organtoxizitäten zu vermeiden (Abbildung 4) (Palladini *et al.*, 2020).

1.6.2 Rezidivtherapie

Im Rezidiv gibt es keine Standardempfehlung. Dabei sind die Behandlung in der Erstlinientherapie, die aufgetretenen Toxizitäten, die Komorbiditäten und der Zulassungsstatus zu berücksichtigen. Resistenzen gegenüber Alkylanzien oder Proteasom-Inhibitoren können möglicherweise durch eine IMiD-haltige-Therapie mit Lenalidomid oder Pomalidomid überwunden werden. Weitere Therapieoptionen sind der monoklonale Antikörper Daratumumab als Monotherapie oder in Kombination mit Lenalidomid. Andere bekannte Therapieregime sind Kombinationen von Bendamustin und Prednison oder Melphalan und Dexamethason.

Bei Nachweis einer Translokation t(11;14) kann eine Therapie mit Venetoclax erwogen werden (Premkumar *et al.*, 2021). Grundsätzlich ist bei der AL-Amyloidose bei zuvor gutem Therapieansprechen eine Wiederholung der Vortherapie möglich und, im Gegensatz zum multiplen Myelom, auch erfolgversprechend (Ravichandran *et al.*, 2021).

1.7 Prognose

Der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben ist bei der AL-Amyloidose die Schwere der kardialen Beteiligung. Die prädiktiven Herzbiomarker NTproBNP, cTnT, cTnI (kardiales Troponin I) und der hämatologische Marker dFLC sind für die Bestimmung der Überlebenschancen erforderlich. Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten im Mayo-Stadium I nach der Mayo-Klassifikation 2004 lag bei 26,4 Monaten, im Vergleich zu 3,5 Monaten im Mayo-Stadium III (Tabelle 4) (Kumar *et al.*, 2012), während das mediane Gesamtüberleben im Mayo-Stadium I nach der Mayo-Klassifikation 2012 bei 94,1 Monaten lag, im Vergleich zu 5,8 Monaten im Mayo-Stadium IV (Tabelle 4) (Wechalekar *et al.*, 2013).

Darüber hinaus ist eine Leichtkettendifferenz $dFLC > 180$ mg/L mit einer schlechten Prognose assoziiert (Kumar *et al.*, 2010; Kumar *et al.*, 2012).

Die Größe des Plasmazellklons spielt ebenfalls eine prognostische Rolle. Patienten mit mehr als 10 % Knochenmarkplasmazellinfiltration haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit 10 % oder weniger (Kourelis *et al.*, 2013; Tovar *et al.*, 2018). Eine Plasmazellinfiltration von mehr als 20 % ist ein unabhängiger prognostischer Marker, der mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Mughtar *et al.*, 2020).

2 ZIELSETZUNG DER STUDIE

Die systemische AL-Amyloidose ist eine seltene Krankheit, die unbehandelt rasch progredient und tödlich verläuft. Die große Herausforderung in der Praxis besteht darin, diese Erkrankung frühzeitig zu erkennen, zu diagnostizieren und schnellstmöglich zu behandeln, um eine weitere Verschlechterung der Organfunktionen, insbesondere bei Herzbeteiligung, zu vermeiden. Nach den klinischen Erfahrungen und Beobachtungen mehrerer Autoren wird die Erkrankung oft zu spät diagnostiziert, mit der Folge, dass häufig bereits bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes kardiales Stadium vorliegt. Im fortgeschrittenen Stadium werden die Standardtherapieschemata aufgrund der vorbestehenden Organtoxizitäten schlecht vertragen. Häufig sind Dosisreduktionen notwendig, welche eine geringere Wirksamkeit erwarten lassen.

In der vorliegenden Studie werden die Wege (Diagnosepfade) analysiert, die die Patienten vom Beginn ihrer Symptome bis zur Diagnosestellung durchliefen. Hierbei wird der Einfluss des Zeitintervalls vom ersten Herzinsuffizienzsymptom bis zur Diagnose auf den Schweregrad des Herzbefalls gemäß der Mayo-Klassifikationen 2004 und 2012 untersucht. Bei Patienten mit kardialer Beteiligung wird darüber hinaus der Einfluss der Mayo-Stadien auf das hämatologische und kardiale Ansprechen nach der Erstlinientherapie sowie auf das Gesamtüberleben untersucht.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Studie wurden 93 konsekutive Patienten mit histologisch gesicherter AL-Amyloidose ausgewertet, welche sich von Januar 2015 bis September 2020 in der Amyloidose-Sprechstunde der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Essen vorstellten (Abbildung 5).

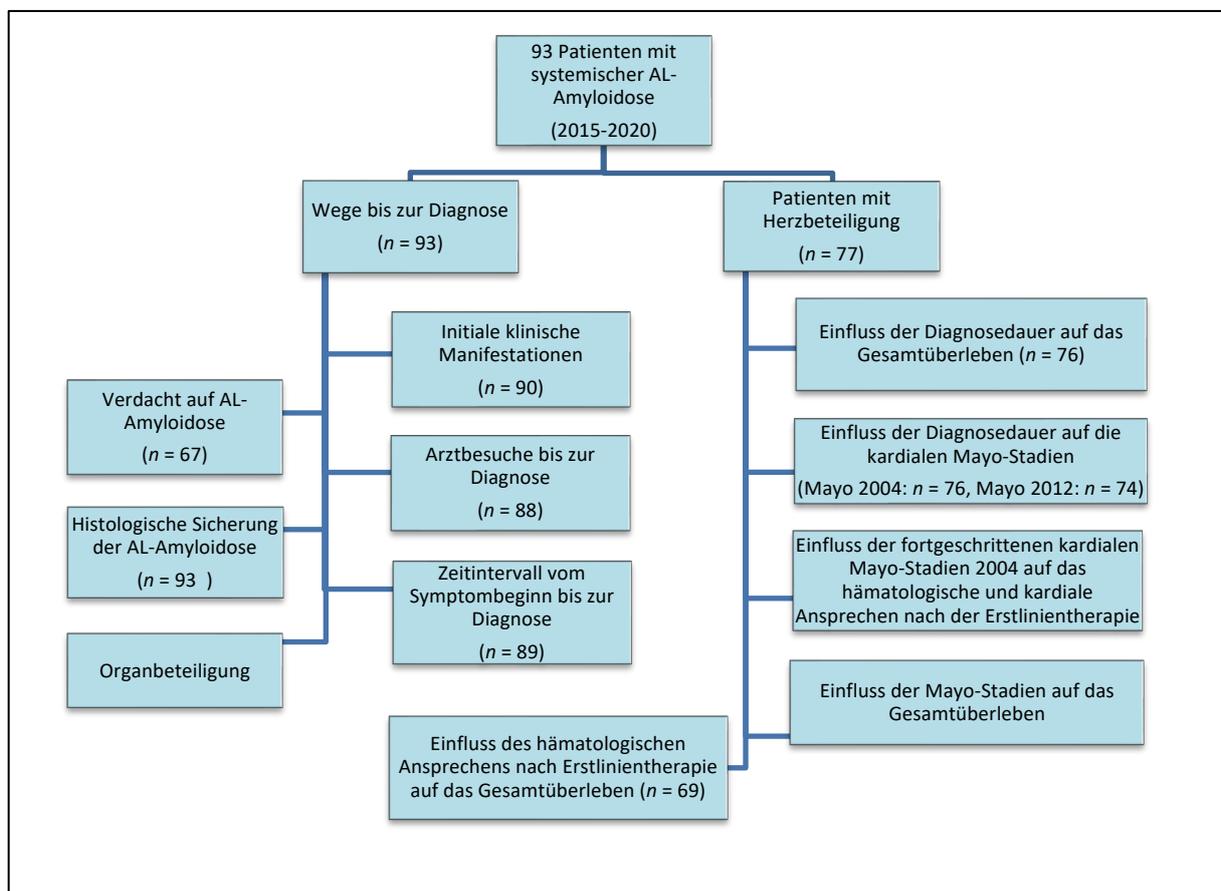


Abbildung 5: Studiendesign und Studienpopulation.

3.2 Studienpopulation

In dieser Studie wurden zunächst die Wege bis zur Diagnose (Diagnosepfade) in der ganzen Kohorte analysiert ($n = 93$). Erfasst wurden Daten über die ersten Symptome und Krankheitsanzeichen, die zum Arztbesuch führten, die Art (Fachrichtung) und Anzahl der Arztbesuche bis zur Diagnose, die Stellung der Verdachtsdiagnose, das Zeitintervall vom

Auftreten der Symptome bis zur Diagnose und das Ausmaß der Organbeteiligung. Darüber hinaus wurden in einer Subkohorte von Patienten mit AL-Amyloidose und kardialer Beteiligung ($n = 77$) der Einfluss einer Verzögerung der Diagnosestellung vom Auftreten der ersten kardialen Symptome auf die kardialen Mayo-Stadien, das Therapieansprechen nach der Erstlinientherapie und das Gesamtüberleben untersucht (Abbildung 5).

3.3 Klinische Daten der Studie

3.3.1 Erstellung eines Fragebogens

Zur Standardisierung wurden gemeinsam mit den Patienten detaillierte anamnestische Daten anhand eines selbst erstellten Fragebogens mit speziellem Fokus auf Symptombeginn, Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte und diagnostische Untersuchungen bis zum Vorstellungstermin in der Spezialsprechstunde erhoben (siehe Anhang). Weitere Symptome und klinische Befunde wurden den Routine-Aufnahmebögen entnommen. Darüber hinaus wurden Arztberichte aus vorherigen Krankenhausaufenthalten und ambulante Kurzbriefe berücksichtigt.

3.3.1.1 Klinische Manifestationen

Der Fragebogen beinhaltete im ersten Teil Fragen, die auf einen Organbefall im Rahmen der AL-Amyloidose hindeuteten. Kardiale Fragen umfassten Dyspnoe mit Bestimmung des NYHA-Stadiums, periphere Ödeme, Gewichtszunahme oder -abnahme, Nykturie, Synkopen und Leistungsminderung. Renale Fragen bezogen sich auf Schaum im Urin und Anasarka. Pneumologische Fragen beinhalteten Dyspnoe und Ödeme. Gastrointestinale Fragen umfassten blutige Diarrhö, Obstipation und Gewichtsabnahme. Neurologische Fragen, die sowohl auf einen Befall des peripheren als auch des autonomen Nervensystems hindeuteten, beinhalteten Hypästhesien, Parästhesien, sensomotorische Polyneuropathie, orthostatische Dysfunktion und Motilitätsstörungen im Magen-Darm-Trakt. Haut- und Weichteil-bezogene Fragen umfassten Makroglossie, periorbitale Einblutungen, Hautveränderungen und Karpaltunnelsyndrom.

3.3.1.2 Arztbesuche bis zur Diagnose

Im zweiten Teil des Fragebogens wurden die stationären und ambulanten Arztvorstellungen in chronologischer Reihenfolge erfasst. Hausärzte wurden von den Patienten auf dem Weg bis zur Diagnose oft wiederholt besucht, sodass eine Erfassung aller Hausarztbesuche nicht immer sicher möglich war. Daher wurden in dieser Datenanalyse alle wiederholten Hausarztbesuche eines einzelnen Patienten als nur ein Arztbesuch betrachtet, es sei denn, der Patient wechselte

seinen Hausarzt oder stellte sich bei einem zweiten Hausarzt vor, z.B. im ausländischen Heimatland. Derartige Vorstellungen wurden als weiterer Hausarztbesuch berücksichtigt. Wiederholte Facharztbesuche sowohl beim gleichen Facharzt (ambulant oder stationär) als auch in der gleichen Fachrichtung wurden als separate Arztbesuche berücksichtigt. Ferner wurde erfasst, wann und durch welche Ärzte (Fachrichtung) die Biopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose veranlasst wurde.

Bei zwei Patienten lagen Daten zu Arztbesuchen nicht vor. Bei zwei weiteren Patienten waren die ersten klinischen Symptome mit Myelom-typischen Skelettbeschwerden vereinbar, ohne Hinweise auf typische Amyloidose-Symptome, und bei einem Patienten wurde die Diagnose zufällig in Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung gestellt. Diese fünf Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

3.3.1.3 Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Diagnose

Die zeitliche Entwicklung der Symptome wurde, wenn möglich, mit einem Datum (Monat/Jahr) im Fragebogen vermerkt. Somit konnte bei den Patienten das Zeitintervall vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Diagnose berechnet werden ($n = 89$). Bei einem Patienten lagen keine Daten zum zeitlichen Ablauf vor. Bei zwei anderen Patienten erfolgte die Erstvorstellung aufgrund Myelom-typischer Skelettbeschwerden ohne typische Amyloidose-Symptome und bei einem Patienten wurde die Diagnose zufällig im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung gestellt. In der Summe wurden vier Patienten von dieser Analyse ausgeschlossen, da Amyloidose-typische Symptome entweder nicht vorlagen oder nicht erfasst wurden.

3.3.1.4 Wer stellte zuerst den Verdacht auf AL-Amyloidose?

Daten darüber, welcher Arzt oder welche Fachrichtung als Erste(r) den Verdacht auf eine systemische AL-Amyloidose stellten, wurden separat den Arztberichten und der Anamnese entnommen. Bei 43 Patienten wurde der Verdacht auf eine AL-Amyloidose als Begründung für die Notwendigkeit einer Biopsie geäußert, während bei 24 Patienten zunächst andere Erkrankungen vermutet und erst durch das Biopsie-Ergebnis einer AL-Amyloidose verworfen wurden. Bei 23 Patienten lagen keine genauen Angaben vor und bei 3 Patienten waren keine typischen Anzeichen einer Amyloidose bei Erstdiagnose vorhanden, sodass kein entsprechender Verdacht geäußert werden konnte. Insgesamt wurden somit 26 Patienten von dieser Analyse ausgeschlossen.

3.4 Studienparameter

3.4.1 Hämatologische Parameter

Um eine monoklonale Gammopathie nachzuweisen, wurden bei den Patienten Immunfixationselektrophoresen in Serum und Urin und quantitative Bestimmungen der freien Leichtketten Kappa und Lambda im Serum mit Berechnung der Differenz zwischen der involvierten und nicht-involvierten Leichtkette (dFLC) durchgeführt. Die Plasmazellinfiltration wurde histologisch im Knochenmark quantifiziert. Zur Charakterisierung der zugrunde liegenden klonalen Plasmazellerkrankung wurden typische chromosomale Aberrationen mit Hilfe der iFISH-Untersuchung und die knöchernen Strukturen mit Hilfe einer „low-dose“-Computertomographie dargestellt. Die Plasmazellerkrankung (monoklonale Gammopathie, schwelendes Myelom, multiples Myelom) oder andere Lymphomerkrankungen wurden nach einem Konsens der „*International Myeloma Working Group*“ definiert (Rajkumar *et al.*, 2014).

In der Subkohorte von Patienten mit kardialer Beteiligung ($n = 77$) wurde das beste hämatologische Ansprechen nach der Erstlinientherapie ($n = 69$) nach Palladini *et al.* (2012 und 2021) und dem Konsens der „*International Society of Amyloidosis*“ ausgewertet (Tabelle 5). Patienten mit einer initialen dFLC < 20 mg/l ($n = 3$), Patienten mit fehlenden Nachbeobachtungsdaten ($n = 3$) und Patienten, welche vor Therapiebeginn verstarben ($n = 2$), wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Vor Evaluation des hämatologischen Ansprechens innerhalb der ersten beiden Monate nach Therapieeinleitung verstorbene Patienten ($n = 4$) wurden gemäß Milani *et al.* (2017) als Patienten ohne Ansprechen gewertet.

Hämatologisches Ansprechen	dFLC mg/L	Immunfixation
CR	< 40	Negativ im Serum und Urin
VGPR	< 40	Positiv im Serum oder Urin
PR	Abfall $> 50\%$	
NR	Abfall $\leq 50\%$	
Kardiales Ansprechen		
Therapieansprechen	Abfall des NTproBNP $> 30\%$ und > 300 pg/ml bei Ausgangswert ≥ 650 pg/ml oder Besserung des NYHA-Stadiums um mindestens zwei Stadien	
Stable disease (SD)	Weder Ansprechen noch Progress	
Kardialer Progress (PD)	Anstieg des NTproBNP $> 30\%$ und > 300 pg/ml oder Anstieg des Troponin T $\geq 33\%$ oder EF-Reduktion $\geq 10\%$	

CR: Komplette hämatologische Remission, EF: Ejektionsfraktion, NR: kein Ansprechen, NTproBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid, PR: Partielle Remission, VGPR: Sehr gute partielle Remission.

Tabelle 5: Definition des hämatologischen und kardialen Ansprechens.

3.4.2 Organparameter

Die Organbeteiligung wurde gemäß dem Konsens des „10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis“ und den Definitionen von Gertz *et al.* (2005) festgelegt. Zur Bestimmung des Schweregrades der kardialen Beteiligung bei Erstdiagnose nach der Mayo-Klassifikation 2004 ($n = 76$) und der Mayo-Klassifikation 2012 ($n = 74$) wurden die kardialen Biomarker NTproBNP, cTnT und cTnI und der hämatologische Marker dFLC gemessen (Dispenzieri *et al.*, 2004; Kumar *et al.*, 2012; Wechalekar *et al.*, 2013). Bei einem Patienten erfolgte im Verlauf eine Herztransplantation und bei zwei anderen Patienten fehlte die Bestimmung von cTnT für die Mayo-Klassifikation 2012, daher wurden sie von dieser Analyse ausgeschlossen.

Das beste kardiale Ansprechen nach der Erstlinientherapie ($n = 63$) wurde grundsätzlich frühestens 6 Monate nach Beginn der Therapie bewertet. Bei nicht adäquatem hämatologischen Ansprechen oder bei hämatologischem Progress innerhalb der ersten 6 Monate wurde das kardiale Ansprechen vor der Therapieumstellung bzw. Einleitung einer Zweitlinientherapie erfasst. Ein kardialer Progress oder ein kardiales Ansprechen wurden durch einen Anstieg bzw. Abfall des NTproBNP um $> 30\%$ und mindestens > 300 ng/l gemäß Palladini *et al.* (2012) definiert (Tabelle 5). Das kardiale Ansprechen bei Patienten mit einem NTproBNP < 650 ng/l bei Erstdiagnose ($n = 5$) konnte gemäß Palladini *et al.* (2012) nicht ausgewertet werden. Patienten mit fehlenden Nachbeobachtungsdaten ($n = 4$), vor Beginn der Behandlung verstorbene Patienten ($n = 2$) und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Analyse noch innerhalb der ersten 6 Monate der Erstlinientherapie befanden ($n = 3$), wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Sofern nicht anders angegeben, wurde das Überleben vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod berechnet.

3.5 Statistische Analysen und Ethikvotum

Zur Bestimmung des Gesamtüberlebens und zur Signifikanztestung wurden Kaplan-Meier-Analysen und der Log-Rank-Test für Trend verwendet. Cox-Regressionsanalysen wurden zur Bestimmung des Risikos für das Eintreten eines Ereignisses bei multiplen Kovariablen verwendet. Zur Testung einer Korrelation zwischen kategorialen und/oder kontinuierlichen Variablen wurde die Spearman-Korrelation (r_s) verwendet. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde durch einen p -Wert $< 0,05$ definiert. Die zur statistischen Analyse verwendete Statistiksoftware war GraphPad PRISM für Mac, Version 9.0 und IBM SPSS Statistics, Version 26.

Ein Ethikvotum für diese Studie wurde bei der Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen, Nummer 20-9280 BO, eingeholt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv umfasste 93 konsekutive Patienten mit histologisch gesicherter AL-Amyloidose aus der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Essen. Insgesamt hatten 77 Patienten eine kardiale Beteiligung. Weitere Merkmale der Gesamtpopulationen und der kardialen Subkohorte sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

	Alle Patienten (n = 93)		Patienten mit kardialer Beteiligung (n = 77)
	Median (Streuung)		Median (Streuung)
Alter	66 (42-85)		66 (42-85)
dFLC	209 (-0,4 - 2694,5)		261,1 (1,7 - 2694,5)
PC-Infiltration	15% (0 - 95)		17,5% (0 - 95)
NTproBNP	-		4123 (192-87243)
	Anzahl (%) der Patienten		Anzahl (%) der Patienten
Geschlecht			
- männlich	63 (68%)		53 (69%)
- weiblich	30 (32%)		24 (31%)
PCD			
- MGUS	39 (42%)		34 (44%)
- SMM	27 (29%)		26 (34%)
- MM	26 (28%)		17 (22%)
Leichtkette			
- Lambda	73 (78%)		60 (78%)
- Kappa	20 (22%)		17 (22%)
Organbeteiligung	Histologisch	Klinisch	
- Herz (n = 77)	21 (27%)	56 (73%)	
- Niere (n = 68)	37 (54%)	31 (46%)	
- PN/AN (n = 44)	0	28/16 (64%/36%)	
Haut und Weichteile (n = 37)	12 (32%)	25 (68%)	
- GIT (n = 9)	6 (67%)	3 (33%)	
- Leber (n = 13)	3 (23%)	10 (77%)	
- Lunge (n = 6)	1 (17%)	5 (83%)	

Anzahl der befallenen Organe		
1	12 (13%)	
2	35 (38%)	
3	18 (19%)	
4	25 (27%)	
5	3 (3%)	
Zeitintervall bis zur Diagnose		
0-6 Monate	27 (30%)	34 (45%)
0-12 Monate	56 (63%)	56 (74%)
> 12 Monate	33 (37%)	20 (26%)
AN: Autonomes Nervensystem, dFLC: Differenz zwischen der involvierten und nicht-involvierten Leichtkette, GIT: Gastrointestinaler Trakt, MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, MM: Multiples Myelom, NTproBNP: N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid, PC: Plasmazellen, PCD: Plasmazell dyskrasia, PN: Peripheres Nervensystem, SMM: Schwelendes multiples Myelom,		

Tabelle 6: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation und der kardialen Subkohorte.

4.2 Die Wege bis zur Diagnose

4.2.1 Initiale klinische Manifestationen

Detaillierte Informationen bezüglich der ersten Krankheitssymptome und -anzeichen, welche zum Arztbesuch führten, wurden den ausgefüllten Amyloidose-Fragebögen, dem Anamnesebogen und den verfügbaren medizinischen Berichten entnommen. Bei 39 Patienten (42%) waren die ersten klinischen Manifestationen mit Symptomen einer Herzinsuffizienz vereinbar, während in 29 Fällen (31%) Symptome eines nephrotischen Syndroms vorlagen. Neurologische Symptome sowie Haut- und Weichteil-Manifestationen waren jeweils in 7 Fällen (8%) die ersten Krankheitsanzeichen. Seltener waren pneumologische und gastrointestinale Erstsymptome (je 4 Fälle [4%]). Bei 3 Patienten (3%) bestanden zum Zeitpunkt der Diagnose keine typischen Anzeichen einer AL-Amyloidose; bei einem Patienten (1%) wurde die Diagnose erstmalig zufällig im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung gestellt und bei zwei Patienten (2%) wurde die Diagnose im Rahmen der Myelomdiagnostik bei Skelettschmerzen gesichert.

4.2.2 Arztbesuche bis zur Diagnose

Die für diese Frage auswertbaren 88 Patienten suchten auf dem Weg zur Diagnose mehrere Spezialisten und Fachgebiete auf. Bei 5 Patienten lagen keine genauen Daten bezüglich der Arztbesuche vor. Insgesamt mussten sich die 88 Patienten vom Symptombeginn bis zur Diagnose 426-mal bei mehreren Fachärzten vorstellen (Abbildung 6). Die am häufigsten aufgesuchten Fachärzte waren Kardiologen ($n = 106$ [25% der Fälle]), gefolgt von Nephrologen ($n = 52$ [12%]) und Hämatologen ($n = 45$ [10%]). Im Vergleich zu den anderen Fachrichtungen waren Hämatologen überwiegend in spätere Arztbesuche involviert, nachdem der Verdacht auf eine AL-Amyloidose bereits gestellt worden war. Weitere bis zur Diagnose aufgesuchte Fachärzte sind in Abbildung 6 dargestellt.

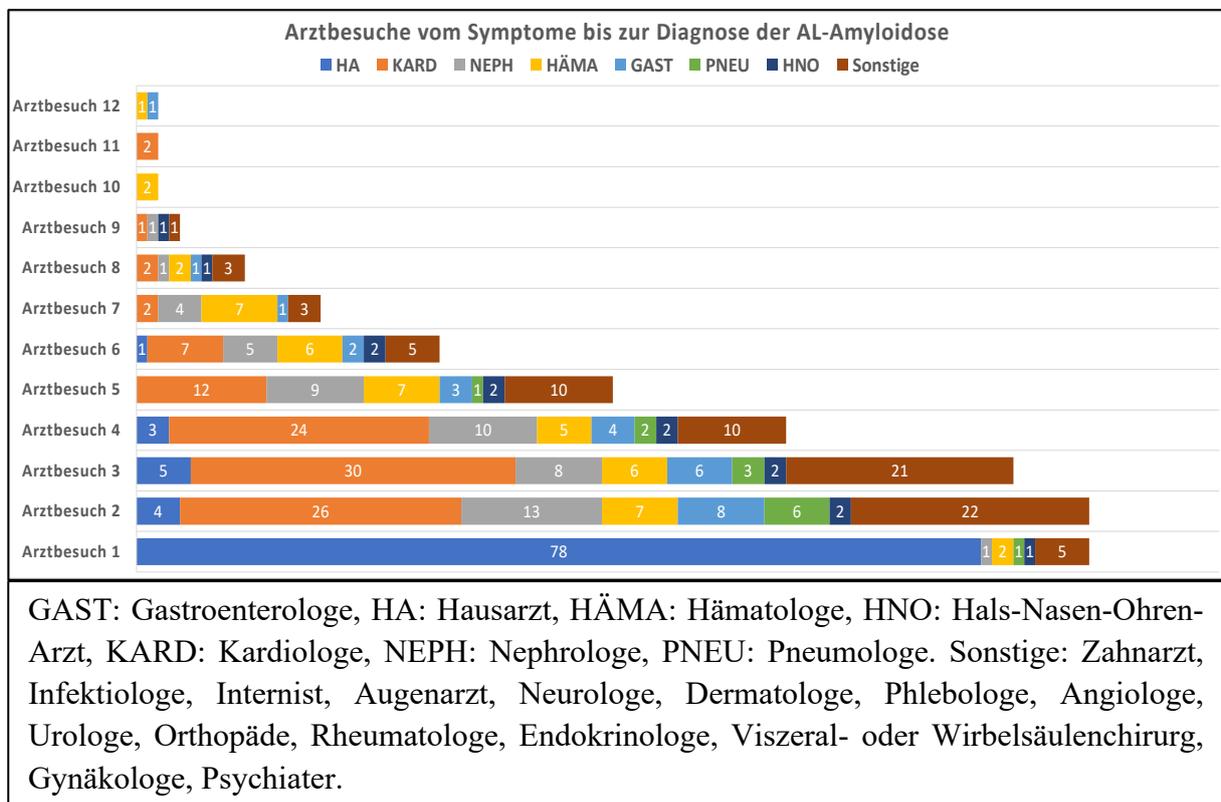


Abbildung 6: Diagnosepfade der AL-Amyloidose-Patienten.

Im Median wurden bis zum Stellen der Diagnose 4,5 Ärzte aufgesucht. Bei Patienten mit führenden nephrologischen Symptomen waren im Median lediglich drei Arztbesuche zum Stellen der Diagnose notwendig, während bei Patienten mit pneumologischen Symptomen oder Haut- und Weichteilbeteiligung im Median sechs Arztbesuche notwendig waren.

4.2.3 Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Diagnose

Daten über das Zeitintervall von Symptombeginn bis Diagnose lagen bei 89 Patienten vor. Bei 27 Patienten (30%) wurde die Diagnose in den ersten 6 Monaten nach Auftreten der Symptome gestellt. Innerhalb des ersten Jahres nach Symptombeginn wurde die Diagnose bei 56 Patienten (63%) gesichert und mehr als ein Jahr brauchte es in 33 Fällen (37%). Im Hinblick auf die ersten klinischen Manifestationen, die zum Arzt führten (Abschnitt 4.2.1), wurden Patienten mit initialen nephrologischen Symptomen am schnellsten diagnostiziert (Median: 8 Monate), gefolgt von Patienten mit kardiologischen Symptomen (Median: 10 Monate). Am langsamsten wurden Patienten mit einem initialen Befall der Haut und Weichteile diagnostiziert (Median: 54 Monate). Die mediane Zeit vom Symptombeginn bis zur Diagnose bei initialen pneumologischen, gastrointestinalen oder neurologischen Manifestationen betrug 14, 13,5 und 11 Monate.

4.2.4 Äußerung des Verdachts auf eine AL-Amyloidose

Die erstmalige Äußerung des Verdachts auf eine AL-Amyloidose wurde im Rahmen der Anamnese abgefragt und den vorliegenden Arztberichten entnommen ($n = 67$). Bei 43 Patienten (46%) wurde der Verdacht auf eine AL-Amyloidose vor Durchführung der Biopsie geäußert, während bei 24 [26%] eine andere Pathologie vermutet wurde. Bei 23 Patienten (25%) waren Daten diesbezüglich nicht verfügbar und 3 Patienten (3%) hatten keine typischen Amyloidose-Symptome bei Erstdiagnose und wurden somit von der Analyse ausgeschlossen. Kardiologen äußerten vor der Biopsie am häufigsten den Verdacht auf das Vorliegen einer AL-Amyloidose ($n = 28$ [42% der Fälle mit Informationen]), gefolgt von Hämatologen ($n = 11$ [16%]) und Nephrologen ($n = 1$ [1%]).

4.2.5 Histologische Sicherung der Diagnose

Obwohl Nephrologen nur selten den Verdacht auf eine AL-Amyloidose äußerten (siehe Abschnitt 4.2.4), erfolgte die histologische Diagnose der AL-Amyloidose meistens durch diese Disziplin aus einer Nierenbiopsie ($n = 37$ [40%]) und somit deutlich häufiger als durch Kardiologen, welche in 19 Fällen (20%) eine Myokardbiopsie zur Sicherung der Diagnose veranlassten. In 21 Fällen (23%) wurde eine Biopsie durch Hämatologen veranlasst. Insgesamt erfolgte die biopsische Sicherung der Diagnose in 83% der Patienten ($n = 77$) durch diese drei Fachrichtungen.

Weitere Fachrichtungen, die die histologische Sicherung der Diagnose veranlassten, waren Gastroenterologen, Pneumologen, Internisten, Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, Ophthalmologen, Dermatologen, Rheumatologen, Wirbelsäulenchirurgen und Orthopäden (Abbildung 7).

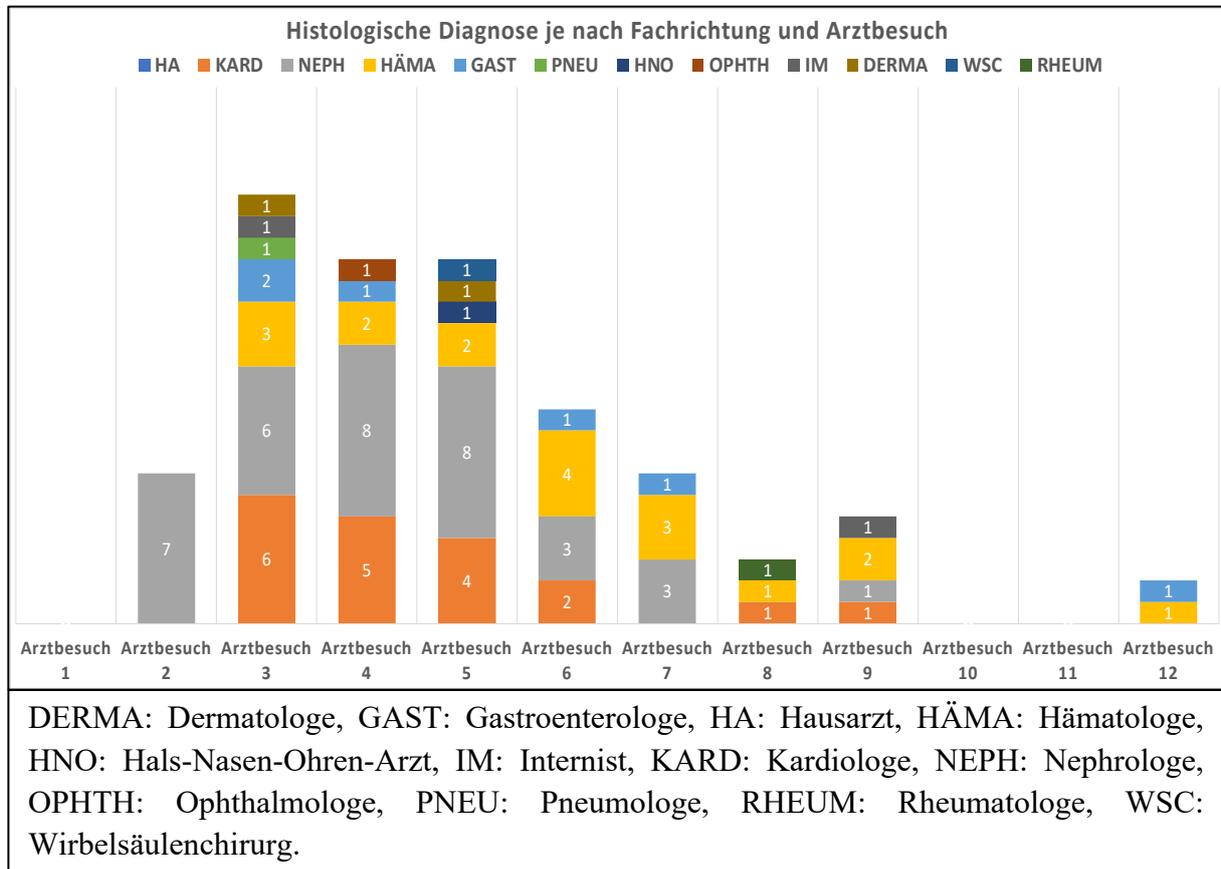


Abbildung 7: Histologische Diagnose der AL-Amyloidose je nach Fachrichtung und Arztbesuch.

Die histologische Sicherung der Diagnose aus einem klinisch nicht-involvierten Organ zeigte die folgenden Ergebnisse: Fettgewebsaspirationen waren bei 31 von 33 untersuchten Patienten (94%) positiv, subkutane Fettgewebsbiopsien bei 13 von 16 (81%) und tiefe Rektumbiopsien bei 8 von 13 (57%).

4.2.6 Organbeteiligung

Die mediane Anzahl von der AL-Amyloidose befallener Organe war 2 (Streuung 1-5). Bei 35 Patienten (38%) waren 2 Organe involviert. Am häufigsten war das Herz betroffen ($n = 77$ [83%]), gefolgt von der Niere ($n = 68$ [73%]) und dem Nervensystem ($n = 44$ [47%]). Einzelheiten sind Tabelle 6 zu entnehmen.

4.3 Einfluss der Diagnosedauer auf Krankheitsstadium, Therapieansprechen und Gesamtüberleben bei kardialen Befall

4.3.1 Einfluss der Diagnosedauer auf das Gesamtüberleben

Initial präsentierten sich 21 Patienten (27%) mit AL-Amyloidose und Herzbefall mit Herzinsuffizienzsymptomen, 46 Patienten (60%) mit Herz- und Niereninsuffizienzsymptomen und 10 Patienten (13%) mit Erstsymptomen durch einen Befall anderer Organe (gastrointestinaler oder Leberbefall bei 6 Patienten, Befall des peripheren Nervensystems bei 3 Patienten, Haut- und Weichteilbefall bei einem Patienten). Die nachfolgenden Analysen beziehen sich meist auf 76 Patienten, da ein Patient mit Zustand nach Herztransplantation nicht berücksichtigt wurde. Die Diagnose wurde in den ersten 6 Monaten nach Auftreten der Herzinsuffizienzsymptome bei 34 Patienten (45%), innerhalb des ersten Jahres bei 56 Patienten (74%) und jenseits des ersten Jahres bei 20 Patienten (26%) gestellt. Die mediane Zeit von Beginn der Herzinsuffizienzsymptome bis zur Diagnose lag bei 7 Monaten (Streuung 0-39).

27 von 77 Patienten verstarben während der Beobachtungszeit. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 19 Monaten. Um den Einfluss der Zeit bis zur Diagnose auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden die Patienten ($n = 76$) in Abhängigkeit von der Diagnosedauer in 4 Gruppen eingeteilt (0-6 Monate: $n = 34$, 7-12 Monate: $n = 22$, 13-18 Monate: $n = 13$, ≥ 19 Monate: $n = 7$). Bei Patienten mit NYHA-Stadium I ohne relevante Herzinsuffizienzsymptome zum Zeitpunkt der Diagnose ($n = 3$) wurde das Zeitintervall von den ersten kardialen Symptomen bis zur Diagnose als 0 Monate beziffert.

Die mediane Nachbeobachtungszeit ab Erstdiagnose lag bei 26 Monaten. Zwischen der Diagnosedauer vom Beginn der Herzinsuffizienzsymptome und dem Gesamtüberleben ab Erstdiagnose bestand eine statistisch signifikante inverse Korrelation ($p = 0,0001$) (Abbildung 8A). Während die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten, bei denen die Diagnose 0-6 oder 7-12 Monate nach Auftreten der kardialen Symptome festgestellt wurde, bei 79% bzw. 63% lag, betrug sie bei Patienten, die erst nach 13-18 oder ≥ 19 Monaten diagnostiziert wurden, nur 28% bzw. 19% (Abbildung 8A). Das mediane Gesamtüberleben war in den letztgenannten beiden Gruppen 13 bzw. 6 Monate, während Patienten in den ersten zwei Gruppen das mediane Gesamtüberleben in der Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht hatten.

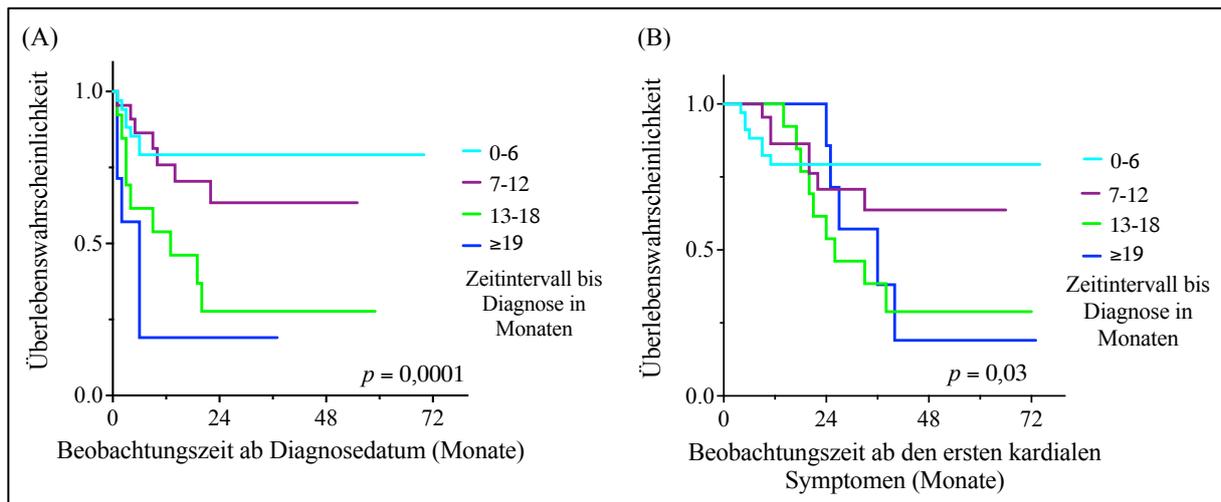


Abbildung 8: Einfluss der Diagnosedauer auf das Gesamtüberleben ab Diagnosedatum (A) und ab ersten kardialen Symptomen (B).

Um einen Vorlaufzeit-Bias auszuschließen, wurde das Gesamtüberleben zusätzlich ab dem Zeitpunkt des Auftretens der Herzinsuffizienzsymptome untersucht. Die Nachbeobachtungszeit vom Beginn der Herzinsuffizienzsymptome lag hier bei 35 Monaten. Auch in dieser Analyse wurde eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem Zeitintervall von Symptombeginn bis Diagnose und dem Gesamtüberleben festgestellt ($p = 0,03$) (Abbildung 8B). Das mediane Gesamtüberleben betrug in den Gruppen mit 13- bis 18- bzw. ≥ 19 -monatiger Latenz 26 bzw. 36 Monate, während Patienten in den ersten beiden Gruppen (0-6 und 7-12 Monate) auch in dieser Analyse das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht hatten.

In einer Cox-Regressionsanalyse mit den Variablen Alter, Geschlecht, dFLC > 180 mg/l, Plasmazellinfiltration im Knochenmark, Diagnosedauer und Mayo-Stadium korrelierten nur die letzten beiden Variablen signifikant mit dem Gesamtüberleben (Tabelle 7). Daher wurde ein vereinfachtes Cox-Modell konstruiert, das inhaltlich auf das diagnostische Intervall mit drei Kategorien (0-12, 13-18, ≥ 19 Monate) und das Mayo-Stadium mit zwei Kategorien (I-IIIa, IIIb) beschränkt war. Im Vergleich zu Patienten, bei denen die AL-Amyloidose innerhalb des ersten Jahres diagnostiziert wurde, hatten Patienten, bei denen die Diagnose erst 13-18 oder ≥ 19 Monate nach Auftreten der Herzinsuffizienzsymptome gesichert wurde, ein 3- bis 5-fach höheres Sterberisiko (Tabelle 8).

Kovariate Variablen	Hazard Ratio	95% KI der HR	p-Wert
Alter	1,012	0,96 - 1,06	0,9
Geschlecht	0,96	0,40 - 2,30	0,93
dFLC > 180 mg/L	0,95	0,41 - 2,19	0,9
PC-Infiltration im Knochenmark	1	0,98 - 1,02	0,4
Diagnoseintervall	1,8	1,22 - 2,71	0,003
Mayo-Stadium IIIb	4,1	1,81 - 9,21	0,001

Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse mit 6 Variablen zum Einfluss auf das Gesamtüberleben. dFLC: Differenz zwischen der involvierten und nicht-involvierten Leichtkette, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, PC: Plasmazellen.

Kovariate Variablen	Hazard Ratio	95% KI der HR	p-Wert
Diagnoseintervall (13-18 Monate) (Referenz: 0-12 Monate)	3,20	1,38 - 7,42	0,007
Diagnoseintervall (≥ 19 Monate) (Referenz: 0-12 Monate)	5,05	1,78 - 14,41	0,002
Mayo-Stadium IIIb (Referenz: Stadium I-IIIa)	4,23	1,95 - 9,21	0,0002

Tabelle 8: Cox-Regressionsanalyse mit den beiden Variablen, die das Gesamtüberleben in der vorherigen Analyse (Tabelle 7) statistisch signifikant beeinflussten. HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall.

4.3.2 Einfluss der Diagnosedauer auf die kardialen Mayo-Stadien

Der Schweregrad der kardialen Beteiligung wurde unter Anwendung der Mayo-Klassifikation 2004 bei 76 Patienten (Stadium I: $n = 3$ [4%], Stadium II: $n = 19$ [25%], Stadium IIIa: $n = 29$ [38%], Stadium IIIb: $n = 25$ [33%]) und der Mayo Klassifikation 2012 bei 74 Patienten analysiert (Stadium I: $n = 5$ [7%], Stadium II: $n = 12$ [16%], Stadium III: $n = 27$ [36%], Stadium IV: $n = 30$ [41%]). Unter Anwendung beider Klassifikationen hatten mehr als 50% der Patienten bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes Mayo-Stadium $\geq III$. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Zeitintervall von Symptombeginn bis Diagnose und der Schwere der kardialen Beteiligung bei Erstdiagnose festgestellt (Mayo-Klassifikation 2004: $r_s = 0,30$, 95% Konfidenzintervall [KI]: 0,07-0,50, $p = 0,007$ [Abbildung 9A]; Mayo-Klassifikation 2012: $r_s = 0,25$, 95% KI: 0,01-0,45, $p = 0,03$ [Abbildung 9B]).

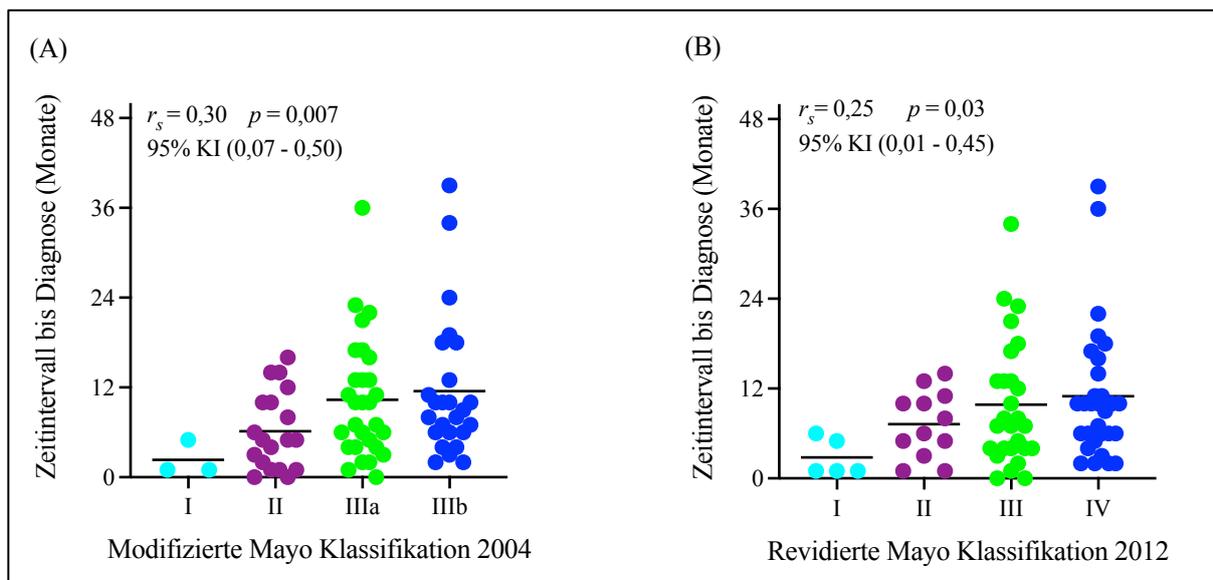


Abbildung 9: Zeitintervalle bis zur Diagnose in den Stadien der Mayo-Klassifikationen von 2004 (A) und 2012 (B). KI: Konfidenzintervall.

4.3.3 Einfluss der fortgeschrittenen kardialen Mayo-Stadien von 2004 auf das hämatologische und kardiale Ansprechen nach der Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapien wurden in den meisten Fällen nach Schwere der kardialen Beteiligung (Mayo-Klassifikation 2004) gemäß den Empfehlungen von Palladini und Merlini (2016) ausgewählt (Tabelle 9). Bei „intermediärem Risiko“ ($n = 43$) wurden die Patienten meistens nach dem CyBorD-Protokoll behandelt ($n = 29$ [67%]: Stadium I: 1, Stadium II: $n = 11$, Stadium IIIa: $n = 17$), während Patienten mit „hohem Risiko“ ($n = 25$) oft mit niedrig dosierten Therapieregimen wie dem Vd-Protokoll (Velcade[®], dosisreduziertes Dexamethason; 9 von 25 Patienten [36%]) behandelt wurden. HDM und ASZT wurden nur bei Patienten mit „niedrigem Risiko“ ($n = 8$) angewandt, von denen 6 ein Mayo-Stadium II hatten (Tabelle 9).

	Mayo I	Mayo II	Mayo IIIa	Mayo IIIb	Summe
Gesamtzahl der Patienten	3	19	29	25	76
Tote vor Therapieeinleitung	0	0	0	2 (8%)	2
Erstlinientherapie	Anzahl der Patienten (Prozentzahl)				
CyBorD/Vd/VCD + HDM + ASZT	1 (33%)	6 (32%)	1 (3.3%)	0	8
Tote unter Therapie	0	1	0	0	1
Bortezomib-haltige Therapie	2 (67%)	12 (63%)	26 (90%)	15 (60%)	55
CyBorD	1	11	17	4	33

Tote unter Therapie	0	0	2	1	3
Therapieabbruch oder Dosisreduktion	0	2	1	0	3
Vd	0	0	9	9	18
Tote unter Therapie	0	0	2	2	4
Therapieabbruch oder Dosisreduktion	0	0	1	1	2
VCD/MPV	1	1	0	2	4
Tote unter Therapie	0	0	0	0	0
Therapieabbruch oder Dosisreduktion	0	0	0	1	1
Daratumumab-basierte Therapie	0	1 (5%)	1 (3.3%)	4 (16%)	6
CyBorD + Daratumumab	0	1	0	0	1
VMP + Daratumumab	0	0	0	1	1
DVd	0	0	1	2	3
Dd	0	0	0	1	1
Tote unter Therapie	0	0	0	1	1
Therapieabbruch oder Dosisreduktion	0	0	0	0	0
Melphalan-basierte Therapie	0	0	1 (3.3%)	3 (12%)	4
Md	0	0	1	3	4
Tote unter Therapie	0	0	0	1	1
Therapieabbruch oder Dosisreduktion	0	0	0	0	0
IMiD-basierte Therapie	0	0	0	1 (4%)	1
Rd	0	0	0	1	1
Tote unter Therapie	0	0	0	0	0
Therapieabbruch oder Dosisreduktion	0	0	0	0	0

CyBorD: Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason; Dd: Daratumumab, Dexamethason; DVd: Daratumumab, Velcade®, Dexamethason; HDM + ASZT: Hochdosis Melphalan und autologe Stammzelltransplantation; IMiD: Immunmodulierende Substanz; Md: Melphalan, Dexamethason; MPV: Melphalan, Prednison, Velcade®; Rd: Revlimid®, Dexamethason; Vd: Velcade®, Dexamethason; VCD: Velcade®, Cyclophosphamid, Dexamethason; VMP: Velcade®, Melphalan, Prednison.

Tabelle 9: Erstlinientherapieregime in Abhängigkeit von der Mayo-Klassifikation von 2004.

Die weitere Auswertung zeigte eine Assoziation zwischen der Schwere der kardialen Beteiligung (Mayo-Stadien 2004) und dem hämatologischen Ansprechen nach der Erstlinientherapie. Während Patienten in den Mayo-Stadien I, II und IIIa ein adäquates hämatologisches Ansprechen (komplette Remission [CR] oder sehr gute partielle Remission [VGPR]) in 67%, 58% und 63% der Fälle erreichten, traf dies bei Patienten im Mayo-Stadium IIIb auf lediglich 40% der Fälle zu. Statistisch zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Mayo-Stadium und dem hämatologischen Ansprechen (Spearman-Korrelation: $r_s = 0,28$, 95% KI: 0,04-0,48, $p = 0,01$). Komplette Remissionen wurden am häufigsten im Stadium I und am seltensten im Stadium IIIb beobachtet (Abbildung 10A). Patienten, welche nach der Erstlinientherapie eine komplette hämatologische Remission erreichten, zeigten in 76% der Fälle ein kardiales Ansprechen, während Patienten mit VGPR oder partieller Remission (PR) nur in 33% bzw. 8% der Fälle kardial auf die Therapie ansprachen (Abbildung 10B). Keiner der Patienten ohne hämatologisches Ansprechen sprach kardial an und 70% dieser Patienten verstarben innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der Therapie. Zwischen dem hämatologischen und dem kardialen Ansprechen bestand eine statistisch signifikante Korrelation (Spearman-Korrelation: $r_s = 0,72$, 95% KI: 0,55-0,82, $p < 0,0001$) (Abbildung 10B).

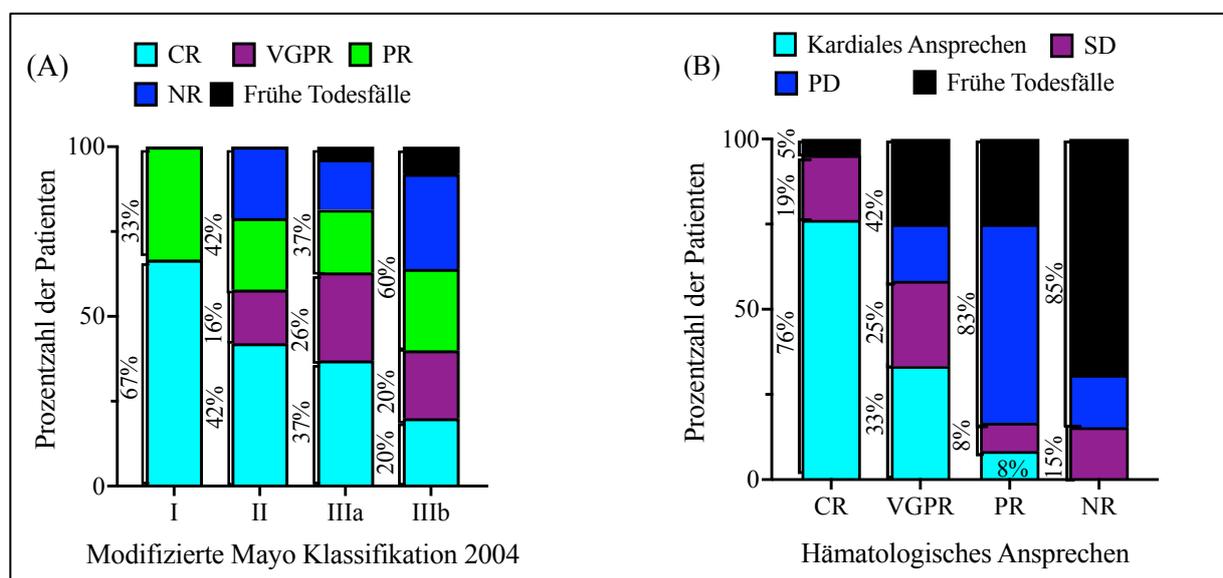


Abbildung 10: Hämatologisches Ansprechen in Abhängigkeit von den Stadien der Mayo-Klassifikation 2004 (A) und kardiales Ansprechen in Abhängigkeit vom hämatologischen Ansprechen (B). CR: Komplette hämatologische Remission, NR: Kein Ansprechen, PD: Kardialer Progress, PR: Partielle Remission, SD: Stabile kardiale Erkrankung, VGPR: Sehr gute partielle Remission.

4.3.4 Einfluss der Mayo-Stadien auf das Gesamtüberleben

Eine kardiale Beteiligung im Rahmen der systemischen AL-Amyloidose ist prognostisch ungünstig und beeinflusst das Überleben. Ähnlich wie in anderen Studien (Dispenzieri *et al.*, 2004; Palladini *et al.*, 2012; Wechalekar *et al.*, 2013) wurde auch in unserer Studie ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenen kardialen Stadien gemäß der Mayo-Klassifikation 2004 im Vergleich zu den frühen Stadien beobachtet (Log-Rank-Test für Trend: $p = 0,0004$) (Abbildung 11A). Bei Anwendung der Mayo-Klassifikation 2012 war dieser Zusammenhang geringer ausgeprägt (Log-Rank-Test für Trend: $p = 0,08$) (Abbildungen 11B). Die Überlebensrate nach 6 Monaten nach der Mayo-Klassifikation 2004 betrug 100% im Stadium I, 84% im Stadium II und 83% im Stadium IIIa und fiel auf 52% im Stadium IIIb. Das mediane Gesamtüberleben lag im Stadium IIIb bei 9 Monaten und war in den Mayo-Stadien I, II und IIIa noch nicht erreicht (Abbildung 11A). Die 6-Monats-Überlebensrate nach der Mayo-Klassifikation 2012 betrug 80% im Stadium I, 92% im Stadium II, 74% im Stadium III und 66% im Stadium IV (Abbildungen 11B). Hier wurde der Median des Gesamtüberlebens in keinem der Stadien erreicht.

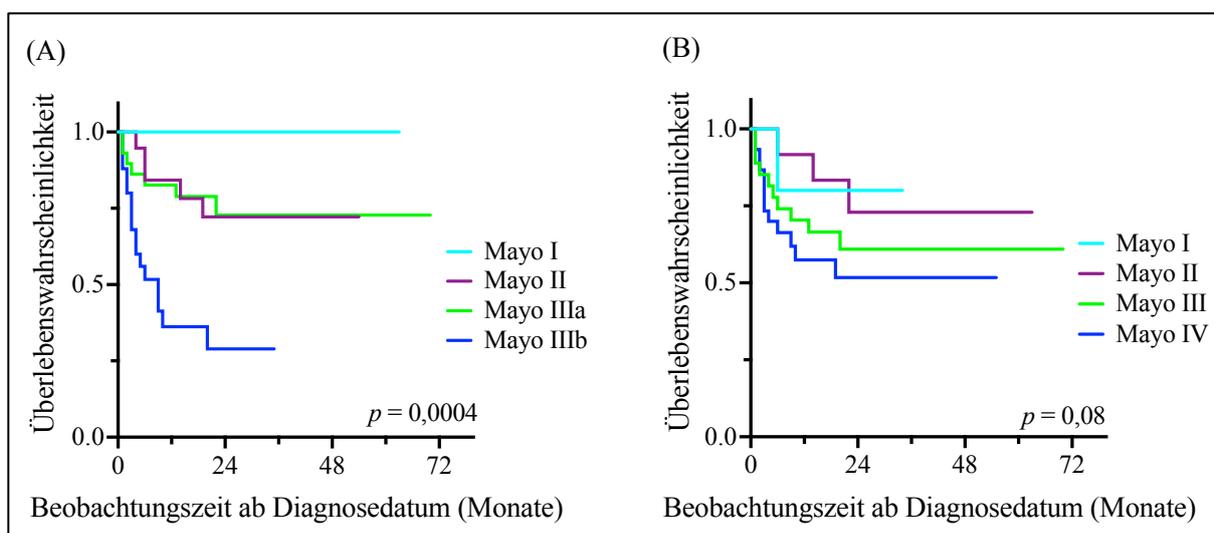


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium gemäß den Mayo-Klassifikationen von 2004 (A) und 2012 (B).

4.3.5 Einfluss des hämatologischen Ansprechens nach Erstlinientherapie auf das Gesamtüberleben

Zusätzlich wurde bei 69 Patienten mit auswertbaren Daten das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom hämatologischen Ansprechen auf die Erstlinientherapie untersucht. 24

Patienten (35%) erreichten eine CR, 16 (23%) eine VGPR, 16 (23%) eine PR und 13 (19%) sprachen nicht auf die Therapie an (NR). Je schlechter das hämatologische Ansprechen auf die Erstlinientherapie, desto schlechter war das Gesamtüberleben (Log-Rank-Test für Trend: $p < 0,0001$) (Abbildung 12). Während die Überlebenswahrscheinlichkeit 6 Monate nach Behandlungsbeginn bei Patienten mit CR 96%, bei Patienten mit VGPR 81% und bei Patienten mit PR 75% betrug, fiel sie bei Patienten mit NR auf 23% ab. Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit CR, VGPR und PR war noch nicht erreicht, während es bei Patienten ohne hämatologisches Ansprechen 4 Monate betrug.

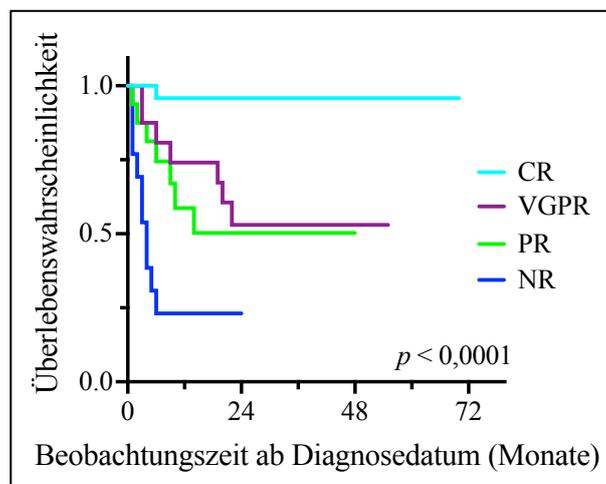


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom hämatologischen Ansprechen. CR: Komplette hämatologische Remission, NR: Kein Ansprechen, PR: Partielle Remission, VGPR: Sehr gute partielle Remission.

5 DISKUSSION

5.1 Die Wege bis zur Diagnose

5.1.1 Diagnosepfade im Vergleich zu einer US-amerikanischen Studie

Ähnlich wie die veröffentlichten Daten von Lousada *et al.* (2015) in einer US-amerikanischen Population, zeigt die vorliegende Studie, dass die meisten Amyloidose-Patienten (89 %) zunächst beim Hausarzt vorstellig wurden. Beim zweiten Besuch wurden sie in 30% der Fälle zum Kardiologen, in 15% zum Nephrologen, in 9% zum Gastroenterologen und in 8% zum Hämatologen überwiesen (Abbildung 6). Dies lässt sich durch die Erstsymptome erklären, die in 73% der Fälle ($n = 68$) mit einem nephrotischen Syndrom oder einer Herzinsuffizienz vereinbar waren. In der US-amerikanischen Studie stellten sich die Patienten in 65% der Fälle initial beim Hausarzt vor, sie wurden in 25% beim zweiten Besuch zum Kardiologen, in 18% zum Nephrologen, in 17% zum Hämatologen/Onkologen und in 15 % zum Gastroenterologen überwiesen (Lousada *et al.*, 2015). Ebenso wie in der US-amerikanischen Studie wurden auch in unserer Studie 37% der Patienten innerhalb des ersten Jahres diagnostiziert.

Die korrekte Diagnose wurde in der US-amerikanischen Population nach 1, 2, 3, 4 oder ≥ 5 Arztbesuchen in 8%, 24%, 20%, 17% und 32% der Fälle gestellt, meistens von Hämatologen (34%), gefolgt von Nephrologen (23%) und Kardiologen (19%). In der vorliegenden Studie wurde die Diagnose nach 1, 2, 3, 4 oder ≥ 5 Arztbesuchen in 0%, 8%, 23%, 19% und 50% der Fälle gestellt, meistens von Nephrologen (40%), gefolgt von Hämatologen (23%) und Kardiologen (20%). In der US-amerikanischen Population wurden median 3 Fachärzte in der Zeit vor der Diagnose besucht (Lousada *et al.*, 2015), verglichen mit 4,5 in dieser Studie. Kein Patient unserer Studie wurde beim ersten Arztbesuch diagnostiziert, während dies in der US-amerikanischen Studie bei 8% der Patienten der Fall war. Die Unterschiede beruhen möglicherweise auf der Tatsache, dass in der US-amerikanischen Studie Patienten mit allen Amyloidose-Formen befragt wurden, während bei uns nur Patienten mit AL-Amyloidose untersucht wurden.

Die Daten unserer Studie zeigen, dass Nephrologen die Indikation zu einer Biopsie bei unklaren Befunden früher stellten als Kardiologen, eine Amyloidose als Diagnose aber seltener im Vorneherein vermuteten. Im Gegensatz dazu äußerten Kardiologen häufiger den Verdacht auf

eine kardiale Amyloidose, waren aber zurückhaltender hinsichtlich der Durchführung einer Myokardbiopsie. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die den Kardiologen zur Verfügung stehenden apparativen Untersuchungen wie die Echokardiographie und die kardiale Magnetresonanztomographie, in denen typische Hinweise auf eine Amyloidose vorliegen können. Bei hochgradigem Verdacht auf eine kardiale Amyloidose besteht zur Diagnosesicherung die Möglichkeit der Probenentnahme aus dem Myokard, welche insbesondere bei älteren Patienten und bei Komorbiditäten risikobehaftet sein kann. Alternativ kommt eine Gewebentnahme aus einem klinisch nicht-involvierten-Organ (Fettgewebe oder Rektum) in Betracht. Im Gegensatz zur kardiologischen Diagnostik weisen von Nephrologen veranlasste Urintests nicht auf eine spezifische Pathologie hin und in der Nierensonographie finden sich keine typischen Anzeichen einer renalen Amyloidose. Zur Klärung unklarer renaler Befunde ist die Nierenbiopsie unabdingbar.

5.2 Einfluss der Diagnosedauer auf Krankheitsstadium, Therapieansprechen und Gesamtüberleben bei kardialem Befall

5.2.1 Diagnosedauer als wichtiger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob Verzögerungen in der Diagnose der AL-Amyloidose das Erkrankungsstadium und die Prognose von Patienten mit kardialem Befall beeinflussen. Zu diesem Zweck wurde ein Fragebogen mit detaillierten Angaben zu kardialen Symptomen in der Zeit vor der Diagnose erstellt. Um einen Vorlaufzeit-Bias zu vermeiden, wurde der Ausgangspunkt der Überlebensanalyse entweder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Abbildung 8A) oder zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten kardialen Symptome (Abbildung 8B) gesetzt. Beide Arten der Analyse haben ihre Einschränkungen. Bei der erstgenannten Analyse wurde die Zeit mit Krankheitssymptomen vor dem Diagnosedatum nicht erfasst. Die Patienten hatten das Zeitintervall von Erkrankungsbeginn bis Diagnose bereits überlebt, was in der Analyse ab Diagnosezeitpunkt nicht abgebildet wird, der Überlebenszeit aber durchaus gutgeschrieben werden sollte. Im Gegensatz dazu wurde diese Vorlaufzeit in der zweiten Analyse berücksichtigt, die allerdings naturgemäß auf die zum Zeitpunkt der Diagnose noch lebenden Patienten beschränkt war. Alle (methodisch nicht erfassbaren) Todesfälle vor dem Zeitpunkt der Diagnose würden die Überlebenskurven der (durch die Diagnosestellung erfassten) Patienten verschlechtern. Die erstgenannte Analyse unterschätzt die mit Krankheitserscheinungen durchlebte Zeit, die letztgenannte überschätzt sie. In unserer Untersuchung lieferten beide Analysen im Wesentlichen das gleiche Ergebnis. Patienten,

welche innerhalb von 0-6 und 7-12 Monaten nach dem Auftreten der ersten kardialen Symptome diagnostiziert wurden, unterschieden sich nur unwesentlich im Überleben, während die Überlebenszeiten von Patienten, die jenseits von 12 Monaten diagnostiziert wurden, signifikant kürzer waren (Abbildung 8A, 8B). Die Daten legen den Schluss nahe, dass es ein 12-monatiges Fenster gibt, innerhalb dessen die Diagnose einer AL-Amyloidose gestellt werden sollte, um Nachteile für den weiteren Krankheitsverlauf zu vermeiden.

In einer Studienkohorte von 324 Patienten, bei denen zwischen 2010 bis 2015 eine AL-Amyloidose diagnostiziert wurde, untersuchten auch Schulman *et al.* (2020) den Einfluss der Zeit bis zur Diagnose auf das Gesamtüberleben. In der Studie hatten 66 % der Patienten eine renale und nur 50 % eine kardiale Beteiligung, meist in frühen Stadien (Stadium I oder II: 77%) gemäß der kardialen Boston-Klassifikation (Lilliness *et al.*, 2019). Die Überlebensanalyse, stratifiziert nach Zeit von ersten Symptomen bis Diagnose, zeigte signifikante Unterschiede zwischen Patienten, die früher als 6, zwischen 6 und 12 oder später als 12 Monate diagnostiziert wurden. Im Gegensatz zu der Untersuchung von Schulman *et al.* (2020) hatten alle Patienten unserer Stichprobe eine kardiale Beteiligung, meist in fortgeschrittenen Stadien, was Unterschiede zwischen den beiden Studien erklären könnte. Insgesamt stimmen unsere Daten im Wesentlichen mit den Ergebnissen von Schulman *et al.* (2020) überein und unterstreichen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose.

5.2.2 Diagnosedauer als Einflussfaktor auf den Schweregrad der Herzbeteiligung

Patienten mit einer längeren Diagnosedauer hatten zum Zeitpunkt der Diagnose eine weiter fortgeschrittene Erkrankung, was sich in fortgeschrittenen Mayo-Stadien äußerte (Abbildung 9A, 9B). Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Zeit bis zur Diagnose und dem Schweregrad des kardialen Befalls sowohl in der Mayo-Klassifikation 2004 als auch in der Mayo-Klassifikation 2012. Man könnte spekulieren, dass Unterschiede im natürlichen Krankheitsverlauf die Hauptursache für fortgeschrittene kardiale Stadien sind, weil die diagnostische Abklärung durch einen aggressiven Verlauf erschwert wird. Unsere Daten sprechen jedoch gegen diese Hypothese, da eine eindrucksvolle positive Korrelation zwischen der Zeit bis zur Diagnose und dem Mayo-Stadium beobachtet wurde, was darauf hindeutet, dass die Verzögerung der Diagnose selbst und nicht - oder in nur geringem Maße - Unterschiede im natürlichen Verlauf der Krankheit für das fortgeschrittene Krankheitsstadium verantwortlich waren. In unserer Patientenpopulation war die wahrscheinlichste Erklärung für die verspätete

Diagnose mangelnde ärztliche Erfahrung. Die Patienten suchten bereits früh nach Auftreten der Symptome den Arzt auf, die zugrunde liegende Erkrankung wurde aber nicht erkannt. Dies wurde bereits von Lousada *et al.* (2015) beschrieben, deren Daten mit den Beobachtungen unserer Studie übereinstimmen. Die Sensibilisierung von Haus- und Fachärzten für die Differentialdiagnose einer Amyloidose ist somit einer der vielversprechendsten Ansätze, um die Prognose der Erkrankung zu verbessern.

5.2.3 Diagnosedauer als Einflussfaktor auf das Therapieansprechen

Generell wurden die Patienten nach den Empfehlungen von Palladini und Merlini (2016) behandelt (Abbildung 4). Diese Empfehlungen entsprechen einer Expertenmeinung und basieren im Wesentlichen auf Erfahrungen und Berichten, nach denen eine Antiplasmazelltherapie umso schlechter vertragen wird, je schwerer die Herzbeteiligung ist. Daher wird eine risikoadaptierte Therapie vorgeschlagen und auch in der Praxis angewendet, welche sich im Wesentlichen am Ausmaß der kardialen Beteiligung orientiert. Patienten wurden demnach als „Hochrisiko“ stratifiziert, wenn gemäß der Mayo-Klassifikation 2004 ein Stadium IIIb oder gemäß der NYHA-Einteilung ein Stadium \geq III vorlag. Derartige Patienten erhielten meistens niedrig dosierte Kombinationsregime. Patienten mit „mittlerem Risiko“ (Mayo-Stadien I-IIIa) erhielten voll dosierte Kombinationstherapien wie das CyBORd- oder MDex-Protokoll. Transplantationsfähige Patienten (Kriterien siehe Abbildung 4) wurden meist mit hochdosiertem Melphalan und autologer Stammzelltransplantation behandelt.

Es zeigte sich in der Auswertung eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Mayo-Stadium 2004 und einem adäquaten hämatologischen Ansprechen, definiert als CR oder VGPR (Spearman-Korrelation: $r_s = 0,28, p = 0,01$) (Abbildung 10A). Patienten mit Mayo-Stadium IIIb bei Erstdiagnose erreichten ein adäquates hämatologisches Ansprechen in nur 40 % der Fälle, signifikant seltener als Patienten in den Mayo-Stadien I-IIIa (Stadium I: 67%, Stadium II: 58%, Stadium IIIa: 63%) (Abbildung 10A). Je schlechter das hämatologische Ansprechen war, desto seltener sprachen die Patienten kardial auf die Therapie an. Patienten mit PR erreichten nur in 8% der Fälle ein kardiales Ansprechen, während keiner der Patienten mit NR kardial ansprach (Abbildung 10B). Bei Patienten mit CR oder VGPR hingegen konnte in 76% bzw. 33% der Fälle ein kardiales Ansprechen festgestellt werden. Diese Daten stimmen mit Beobachtungen von Palladini *et al.* (2012) in einer viel größeren Kohorte überein. Andere Studien hatten bereits zuvor gezeigt, dass fortgeschrittene kardiale Stadien bei der Erstdiagnose die Prognose negativ

beeinflussen (Dispenzieri *et al.*, 2004; Kumar *et al.*, 2012; Wechalekar *et al.*, 2013). Ein Zusammenhang mit den gewählten Therapien bzw. dem Ansprechen auf diese Therapien, wie in der vorliegenden Studie herausgearbeitet, wurde in den bisher publizierten Studien nicht untersucht.

5.2.4 Überlebensunterschiede zwischen den beiden Mayo-Klassifikationen

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass das Intervall bis zur Diagnosestellung einer AL-Amyloidose mit der Schwere der kardialen Beteiligung bei Erstdiagnose in beiden Mayo-Klassifikationen korreliert (Abbildung 9A, 9B). Sowohl die Mayo-Klassifikation 2004 als auch die Mayo-Klassifikation 2012 sagen das Gesamtüberleben der Patienten voraus (Kumar *et al.*, 2012; Palladini *et al.*, 2012; Wechalekar *et al.*, 2013). In beiden Klassifikationen werden, wenn auch mit anderen Grenzwerten, die Herzbiomarker NTproBNP und cTnT zur Stratifizierung der Patienten genutzt. In die Mayo-Klassifikation 2012 geht zusätzlich die dFLC, also die Differenz zwischen der involvierten und der nicht-involvierten Leichtkette im Serum als Parameter für die Plasmazellerkrankung als Stratifizierungsfaktor ein.

Ein Vergleich der Überlebenskurven beider Klassifikationen zeigt, dass die Mayo-Klassifikation 2004 die Überlebenswahrscheinlichkeit besser voraussagt als die Klassifikation von 2012 (Abbildung 11A, 11B). Während die 2-Jahres-Überlebensrate in der Mayo-Klassifikation 2004 im Stadium I bei 100 % und im Stadium IIIb bei 29 % lag, war der Unterschied zwischen den Mayo-Stadien I und IV gemäß der Mayo-Klassifikation 2012 viel geringer (80 % vs. 52 %). Eine Erklärung dieses Befundes könnte in der Tatsache begründet sein, dass die von uns untersuchten Patienten Zugang zu neuartigen, hoch effektiven Therapien hatten, z.B. dem monoklonalen Antikörper Daratumumab, mit dem oft sehr gute hämatologische Remissionen erzielt werden. In der kardialen Subkohorte erhielten 25 von 77 Patienten (32%) Daratumumab in der ersten oder in späteren Therapielinien. Möglicherweise hat der Parameter der dFLC aufgrund neuartiger, besserer Therapieoptionen an Relevanz in der Auftrennung der Stadien eingebüßt. Weitere Studien in größeren Kohorten sind notwendig, um diese Hypothese zu bestätigen.

5.3 Diskussion weiterer Studienergebnisse

5.3.1 Patienten mit vorbekannter Plasmazellerkrankung

Es wäre naheliegend anzunehmen, dass Patienten mit vorbekannter Plasmazellerkrankung, die eine AL-Amyloidose im Verlauf entwickeln, schneller diagnostiziert werden können als Patienten, die keine Plasmazellerkrankung haben. Dies liegt darin begründet, dass sich die Patienten meist bereits in hämatologischer Behandlung befinden. In der vorliegenden Studie war eine vorbestehende Plasmazelldyskrasie (PCD) bei 4 Patienten (4%) vor Beginn der ersten Amyloidose-Symptome bekannt. Hier war die mediane Zeit von den Erstsymptomen bis zur Diagnose 8,5 Monate. Die mediane Zeit von den Erstsymptomen bis zur Diagnose bei Patienten ohne vorbestehende Plasmazellerkrankung lag bei 7 Monaten und war damit nicht wesentlich unterschiedlich. In einer größeren Studie zeigten Kourelis *et al.* (2014), dass Patienten mit vorbekannter PCD ähnlich wie Patienten ohne PCD spät diagnostiziert werden (mediane Zeit bis Diagnose: 10 Monate). Die beiden Gruppen zeigten keine signifikanten Überlebensunterschiede.

5.3.2 Höhere dFLC und Plasmazellinfiltration im Knochenmark bei Patienten mit kardialer Beteiligung

Es gibt einige Hinweise darauf, dass das Muster der Organbeteiligung bei der AL-Amyloidose mit der Menge zirkulierender Leichtketten variiert. Patienten mit einer geringen dFLC weisen eine höhere Nierenbeteiligung und eine geringere Herzbeteiligung auf. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass die Häufigkeit und Schwere der Herzbeteiligung mit höheren Werten der involvierten Leichtkette bei Diagnosestellung zunimmt (Kumar *et al.*, 2010). In der vorliegenden Studie hatten Patienten mit isolierter kardialer Beteiligung eine deutlich höhere mediane dFLC als Patienten mit isoliertem Nierenbefall (261 mg/L vs. 125 mg/L). Die mediane Plasmazellinfiltration lag bei Patienten mit isolierter kardialer Beteiligung bei 17,5%, während sie bei Patienten mit isoliertem Nierenbefall bei 15% lag. Diese Daten sind ähnlich wie die von Sidana *et al.* (2019) publizierten Ergebnisse, die zeigten, dass Patienten mit kardialer Beteiligung einen etwas höheren Plasmazellinfiltrationsgrad im Knochenmark haben als Patienten mit isoliertem Nierenbefall (Median: 10% vs. 6%).

5.4 Schwächen und Stärken der Studie

Die Haupteinschränkung dieser Studie ist die relativ kleine Studienpopulation mit einer Gesamtkohorte von 93 Patienten, darunter 77 Patienten mit kardialer Beteiligung, und die kurze mediane Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten ab Beginn der kardialen Symptome. Eine weitere Einschränkung könnte das monozentrische, retrospektive Design sein. Des Weiteren besteht eine potenzielle Ungenauigkeit der dokumentierten Aussagen von Patienten bei der Anamneseerhebung, da diese Daten hauptsächlich retrospektiv erfasst wurden. Die Anamnese wurde jedoch standardisiert mit einem Fragebogen erhoben. Die Daten aus den Fragebögen wurden stets mit den verfügbaren medizinischen Berichten verglichen, um den genauen Zeitpunkt des Beginns der Symptome und der Arztbesuche zu erfassen. Als potenzielle Stärke der Studie ist die von einer begrenzten Anzahl Amyloidose-erfahrener Ärzte erhobene Anamnese, wodurch größere Unterschiede bei der Erfassung der Daten vermieden wurden. Auch wenn diese Einschränkungen bei der Interpretation der verschiedenen Analysen wichtig sind, dürften sie die Ergebnisse kaum beeinflussen, da die Untersuchungen statistisch hoch signifikante Ergebnisse lieferten. Daher ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass die Ergebnisse auf Zufall beruhen. In dieser Studie wurde erstmalig das steigende Sterberisiko in Abhängigkeit von der zur Diagnosestellung benötigten Zeit quantifiziert.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ausführlich die langwierigen und komplizierten diagnostischen Wege von Patienten mit Leichtketten (AL) Amyloidose bis zur richtigen Diagnose. Insbesondere Patienten mit Herzbeteiligung sind von einer verspäteten Diagnose betroffen. Die Studie zeigt erstmals eine signifikante Korrelation zwischen verzögerter Diagnose und fortgeschrittener Herzbeteiligung, die lediglich eine Behandlung mit niedrigdosierten Therapieregimen erlaubt, die die Wahrscheinlichkeit eines adäquaten kardialen und hämatologischen Ansprechens verringern und die Überlebenszeit negativ beeinflussen. Wenn die Zeit von den ersten Symptomen bis zur Diagnose einer AL-Amyloidose mit kardialer Beteiligung ein Jahr übersteigt, verschlechtert sich das Gesamtüberleben um das 3- bis 5-fache. Eine Verkürzung des Zeitintervalls von den ersten Symptomen bis zur Diagnose könnte geeignet sein, die Lebensdauer zu verlängern. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Ärzte für die Differentialdiagnose AL-Amyloidose zu sensibilisieren, Diagnosealgorithmen zu etablieren und neue Tests zu entwickeln, die bei einem Verdacht auf AL-Amyloidose rasch eingesetzt werden können.

Conclusions

The results from this study extensively depict the lengthy and complicated diagnostic pathways taken by patients with light chain (AL) amyloidosis to the correct diagnosis. In particular, patients with cardiac involvement are extremely affected by a delayed diagnosis. This study shows for the first time a significant correlation between delayed diagnosis and advanced cardiac disease, merely allowing treatments with low-dose regimens, which reduce the probability of adequate cardiac and hematologic responses and negatively influence survival. When the time from first symptoms to diagnosis of AL amyloidosis with cardiac involvement exceeds one year, overall survival is reduced by 3- to 5-fold. Shortening the time from first symptoms to diagnosis is likely to have an impact on survival, underlining the need to increase physicians' awareness of the disease and to develop diagnostic algorithms and specific tests in case of suspicion of amyloidosis.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Blancas-Mejia, L.M., Misra, P., Dick, C.J., Cooper, S.A., Redhage, K.R., Bergman, M.R., Jordan, T.L., Maar, K., and Ramirez-Alvarado, M. (2018). Immunoglobulin light chain amyloid aggregation. *Chem Commun (Camb)* 54, 10664-10674.
2. Bochtler, T., Hegenbart, U., Kunz, C., Granzow, M., Benner, A., Seckinger, A., Kimmich, C., Goldschmidt, H., Ho, A.D., Hose, D., Jauch, A., Schönland, S. (2015). Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol* 33, 1371-1378.
3. Carrell, R.W., and Lomas, D.A. (1997). Conformational disease. *Lancet* 350, 134-138.
4. Cohen, A.S. (1986). Primary amyloidosis. Recognition and management. *Hosp Pract (Off Ed)* 21, 29-35, 38-29.
5. Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Kyle, R.A., Lacy, M.Q., Burritt, M.F., Therneau, T.M., Greipp, P.R., Witzig, T.E., Lust, J.A., Rajkumar, S.V., Fonseca, R., Zeldenrust, S. R., McGregor, C.G.A., Jaffe, A.S. (2004). Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 22, 3751-3757.
6. Dumas, B., Yameen, H., Sarosiek, S., Sloan, J.M., and Sancharawala, V. (2020). Presence of t(11;14) in AL amyloidosis as a marker of response when treated with a bortezomib-based regimen. *Amyloid* 27, 244-249.
7. Falk R.H., Comenzo R.L., and Skinner M. (1997). The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 337, 898-909.
8. Gertz, M.A. (2014). Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 89, 1132-1140.
9. Gertz, M.A., Comenzo, R., Falk, R.H., Fermand, J.P., Hazenberg, B.P., Hawkins, P.N., Merlini, G., Moreau, P., Ronco, P., Sancharawala, V., Sezer, O., Solomon, A., Gateau, G. (2005). Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 79, 319-328.
10. Gonzalez-Lopez, E., Gallego-Delgado, M., Guzzo-Merello, G., de Haro-Del Moral, F.J., Cobo-Marcos, M., Robles, C., Bornstein, B., Salas, C., Lara-Pezzi, E., Alonso-Pulpon, L., Gracia-Pavia, P. (2015). Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 36, 2585-2594.
11. Kastiris, E., Palladini, G., Minnema, M.C., Wechalekar, A.D., Jaccard, A., Lee, H.C., Sancharawala, V., Gibbs, S., Mollie, P., Venner, C.P., Lu, J., Schönland, S., Gatt, M.E., Suzuki, K., Kim, K., Cibeira, M.T., Beksac, M., Libby, E., Valent, J., Hungria, V., Wong, S.W., Rosenzweig, M., Bumma, N., Huart, A., Dimopoulos, M.A., Bhutani, D., Waxman, A.J., Goodman, A.A., Zonder, J.A., Lam, S., Song, K., Hansen, T., Manier, S., Roeloffzen, W., Jamroziak, K., Kwok, F., Shimazaki, C., Kim, A.S., Crusoe, E., Ahmadi, T., Tran, N., Qin, X., Vasey, S.Y., Tromp, B., Schechter, J.M., Weiss, B.M., Zhaung, S.H., Vermeulen, J., Merlini, G., Comenzo, R.L. (2021). Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 385, 46-58.
12. Kourelis, T.V., Dasari, S., Theis, J.D., Ramirez-Alvarado, M., Kurtin, P.J., Gertz, M.A., Zeldenrust, S.R., Zenka, R.M., Dogan, A., and Dispenzieri, A. (2017). Clarifying

- immunoglobulin gene usage in systemic and localized immunoglobulin light-chain amyloidosis by mass spectrometry. *Blood* 129, 299-306.
13. Kourelis, T.V., Kumar, S.K., Gertz, M.A., Lacy, M.Q., Buadi, F.K., Hayman, S.R., Zeldenrust, S., Leung, N., Kyle, R.A., Russell, S., Dingli, D., Lust, J.A., Lin, Y., Kapoor, P., Rajkumar, S.V., McCurdy, A., Dispenzieri, A. (2013). Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol* 31, 4319-4324.
 14. Kourelis, T.V., Kumar, S.K., Go, R.S., Kapoor, P., Kyle, R.A., Buadi, F.K., Gertz, M.A., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., Leung, N., Dingli, D., Lust, J.A., Lin, Y., Zeldenrust, R., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A. (2014). Immunoglobulin light chain amyloidosis is diagnosed late in patients with preexisting plasma cell dyscrasias. *Am J Hematol* 89, 1051-1054.
 15. Kumar, S., Dispenzieri, A., Katzmann, J.A., Larson, D.R., Colby, C.L., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., Buadi, F.K., Leung, N., Zeldenrust, S.R., Ramirez-Alvarado, M., Clark, R.J., Kyle, R.A., Rajkumar, S.V., Gertz, M.A. (2010). Serum immunoglobulin free light-chain measurement in primary amyloidosis: prognostic value and correlations with clinical features. *Blood* 116, 5126-5129.
 16. Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., Buadi, F.K., Colby, C., Laumann, K., Zeldenrust, S.R., Leung, N., Dingli, D., Greipp, P.R., Lust, J.A., Russell, S.J., Kyle, R.A., Rajkumar, S.V., Gertz, M.A. (2012). Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 30, 989-995.
 17. Kyle, R.A., Linos, A., Beard, C.M., Linke, R.P., Gertz, M.A., O'Fallon, W.M., and Kurland, L.T. (1992). Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 79, 1817-1822.
 18. Lilleness, B., Ruberg, F.L., Mussinelli, R., Doros, G., and Sanchorawala, V. (2019). Development and validation of a survival staging system incorporating BNP in patients with light chain amyloidosis. *Blood* 133, 215-223.
 19. Lousada, I., Comenzo, R.L., Landau, H., Guthrie, S., and Merlini, G. (2015). Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 32, 920-928.
 20. McCausland, K.L., White, M.K., Guthrie, S.D., Quock, T., Finkel, M., Lousada, I., and Bayliss, M.S. (2018). Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient* 11, 207-216.
 21. Merlini, G. (2012). CyBORd: stellar response rates in AL amyloidosis. *Blood* 119, 4343-4345.
 22. Merlini, G. (2017). AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017, 1-12.
 23. Merlini, G., and Bellotti, V. (2003). Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349, 583-596.
 24. Merlini, G., Seldin, D.C., and Gertz, M.A. (2011). Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 29, 1924-1933.
 25. Merlini, G., Wechalekar, A.D., and Palladini, G. (2013). Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood* 121, 5124-5130.
 26. Milani, P., Basset, M., Russo, F., Foli, A., Merlini, G., and Palladini, G. (2017). Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood* 130, 625-631.
 27. Muchtar, E., Gertz, M.A., Kourelis, T.V., Sidana, S., Go, R.S., Lacy, M.Q., Buadi, F.K., Dingli, D., Hayman, S.R., Kapoor, P., Leung, N., Fonder, A., Hobbs, M., Hwa, Y.L., Gonsalves, W., Warsame, R., Russell, S., Lust, J.A., Lin, Y., Zeldenrust, S., Rajkumar, S.V., Kyle, R.A., Kumar, S.K., Dispenzieri, A. (2020). Bone marrow plasma cells 20%

- or greater discriminate presentation, response, and survival in AL amyloidosis. *Leukemia* 34, 1135-1143.
28. Palladini, G., Dispenzieri, A., Gertz, M.A., Kumar, S., Wechalekar, A., Hawkins, P.N., Schonland, S., Hegenbart, U., Comenzo, R., Kastritis, E., Dimopoulos, M.A., Jaccard, A., Klersy, C., Merlini, G. (2012). New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 30, 4541-4549.
 29. Palladini, G., Hegenbart, U., Milani, P., Kimmich, C., Foli, A., Ho, A.D., Vidus Rosin, M., Albertini, R., Moratti, R., Merlini, G., Schönland, S. (2014). A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 124, 2325-2332.
 30. Palladini, G., and Merlini, G. (2016). What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood* 128, 159-168.
 31. Palladini, G., Milani, P., and Merlini, G. (2020). Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020, 363-371.
 32. Palladini, G., Schonland, S.O., Santhorawala, V., Kumar, S., Wechalekar, A., Hegenbart, U., Milani, P., Ando, Y., Westermarck, P., Dispenzieri, A. and Merlini, G. (2021). Clarification on the definition of complete haematologic response in light-chain (AL) amyloidosis. *Amyloid* 28, 1-2.
 33. Pepys, M.B. (1992). Amyloid P component and the diagnosis of amyloidosis. *J Intern Med* 232, 519-521.
 34. Perfetti, V., Palladini, G., Casarini, S., Navazza, V., Rognoni, P., Obici, L., Invernizzi, R., Perlino, S., Klersy, C., and Merlini, G. (2012). The repertoire of lambda light chains causing predominant amyloid heart involvement and identification of a preferentially involved germline gene, IGLV1-44. *Blood* 119, 144-150.
 35. Pinney, J.H., Smith, C.J., Taube, J.B., Lachmann, H.J., Venner, C.P., Gibbs, S.D., Dungu, J., Banypersad, S.M., Wechalekar, A.D., Whelan, C.J., Hawkins, P.N., Gillmore, J.D. (2013). Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 161, 525-532.
 36. Premkumar, V.J., Lentzsch, S., Pan, S., Bhutani, D., Richter, J., Jagannath, S., Liedtke, M., Jaccard, A., Wechalekar, A.D., Comenzo, R., Santhorawala, V., Royer, B., Rosenzweig, M., Valent, J., Schönland, S., Fonseca, R., Wong, S., and Kapoor, P. (2021). Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 11, 10.
 37. Quock, T.P., Yan, T., Chang, E., Guthrie, S., and Broder, M.S. (2018). Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv* 2, 1046-1053.
 38. Rajkumar, S.V., Dimopoulos, M.A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M.V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., Leleu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., Jahannath, S., Sezer, O., Kristinsson, S.Y., Caers, J., Usman, S.Z., Lahuerta, J.J., Johnsen, H.E., Beksac, M., Cavo, M., Goldschmidt, H., Terpos, E., Kyle, R.A., Anderson, K.C., Durie, B.G.M., Miguel, J.F. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15, e538-548.
 39. Rajkumar, S.V., Gertz, M.A., and Kyle, R.A. (1998). Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer* 82, 1501-1505.
 40. Ravichandran, S., Cohen, O.C., Law, S., Sachchithanatham, S., Mahmood, S., Foard, D., Fontana, M., Martinez-Naharro, A., Whelan, C., Gillmore, J.D., Lachmann, H.J., Hawkins, P.N., Wechalekar, A.D. (2021). Haematologic responses and survival do not significantly decrease with subsequent lines of therapy in systemic immunoglobulin

- light chain amyloidosis: results from an analysis of real-world longitudinal data. *Br J Haematol*.
41. Santhorawala, V., Blanchard, E., Seldin, D.C., O'Hara, C., Skinner, M., and Wright, D.G. (2006). AL amyloidosis associated with B-cell lymphoproliferative disorders: frequency and treatment outcomes. *Am J Hematol* *81*, 692-695.
 42. Schulman, A., Connors, L.H., Weinberg, J., Mendelson, L.M., Joshi, T., Shelton, A.C., and Santhorawala, V. (2020). Patient outcomes in light chain (AL) amyloidosis: The clock is ticking from symptoms to diagnosis. *Eur J Haematol* *105*, 495-501.
 43. Sidana, S., Tandon, N., Gertz, M.A., Dispenzieri, A., Ramirez-Alvarado, M., Murray, D.L., Kourelis, T.V., Buadi, F.K., Kapoor, P., Gonsalves, W., Warsame, R., Lacy, M.Q., Kyle, R.A., Rajkumar, S.V., Kumar, S.K., Leung, N. (2019). Clinical features, laboratory characteristics and outcomes of patients with renal versus cardiac light chain amyloidosis. *Br J Haematol* *185*, 701-707.
 44. Sipe, J.D., and Cohen, A.S. (2000). Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* *130*, 88-98.
 45. Tovar, N., Rodriguez-Lobato, L.G., Cibeira, M.T., Magnano, L., Isola, I., Rosinol, L., Blade, J., and Fernandez de Larrea, C. (2018). Bone marrow plasma cell infiltration in light chain amyloidosis: impact on organ involvement and outcome. *Amyloid* *25*, 79-85.
 46. Virchow, R. (1854). Ueber das ausgebreitete Vorkommen einer dem Nervenmark analogen Substanz in den thierischen Geweben. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* *6*, 562-572.
 47. Wechalekar, A.D., Gillmore, J.D., and Hawkins, P.N. (2016). Systemic amyloidosis. *Lancet* *387*, 2641-2654.
 48. Wechalekar, A.D., Schonland, S.O., Kastiris, E., Gillmore, J.D., Dimopoulos, M.A., Lane, T., Foli, A., Foard, D., Milani, P., Rannigan, L., Hegenbart, U., Hawkins, P.N., Merlini, G., Palladini, G. (2013). A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* *121*, 3420-3427.
 49. Zanwar, S., Abeykoon, J.P., Ansell, S.M., Gertz, M.A., Dispenzieri, A., Muchtar, E., Sidana, S., Tandon, N., Rajkumar, S.V., Dingli, D., Go. R., Lacy, M.Q., Kourelis, T., Witzig, T.E., Inwards, D., Buadi, F., Gonsalves, W., Habermann, T., Johnston, P., Nowakowski, G., Kyle, R.A., Kumar, S., Kapoor, P. (2019). Primary systemic amyloidosis in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia* *33*, 790-794.

8 VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Tabelle 1: Charakteristika der häufigsten Amyloidose-Formen, modifiziert nach Wechalekar <i>et al.</i> (2016).	9
Tabelle 2: Klinische Befunde und Symptome der systemischen AL-Amyloidose (Falk <i>et al.</i> 1997).....	13
Tabelle 3: Diagnosekriterien der AL-Amyloidose nach Gertz <i>et al.</i> (2005).....	16
Tabelle 4: Organbezogene prognostische Klassifikationen.	17
Tabelle 5: Definition des hämatologischen und kardialen Ansprechens.....	27
Tabelle 6: Patientencharakteristika der Gesamtpopulation und der kardialen Subkohorte....	30
Tabelle 7: Cox-Regressionsanalyse mit 6 Variablen zum Einfluss auf das Gesamtüberleben.	36
Tabelle 8: Cox-Regressionsanalyse mit den beiden Variablen, die das Gesamtüberleben in der vorherigen Analyse (Tabelle 7) statistisch signifikant beeinflussten.....	36
Tabelle 9: Erstlinientherapieregime in Abhängigkeit von der Mayo-Klassifikation von 2004.	38
Abbildung 1: Strukturelle Merkmale von Amyloid (Merlini und Bellotti, 2003).	10
Abbildung 2: Die Pathogenese der AL-Amyloidose (Merlini, 2017).....	11
Abbildung 3: Die häufigsten Manifestationen der AL-Amyloidose.....	13
Abbildung 4: Risikoadaptierte Therapieempfehlungen für die AL-Amyloidose (Palladini <i>et al.</i> , 2020).....	19
Abbildung 5: Studiendesign und Studienpopulation.	23
Abbildung 6: Diagnosepfade der AL-Amyloidose-Patienten.....	31
Abbildung 7: Histologische Diagnose der AL-Amyloidose je nach Fachrichtung und Arztbesuch.....	33
Abbildung 8: Einfluss der Diagnosedauer auf das Gesamtüberleben ab Diagnosedatum (A) und ab ersten kardialen Symptomen (B).	35
Abbildung 9: Zeitintervalle bis zur Diagnose in den Stadien der Mayo-Klassifikationen von 2004 (A) und 2012 (B).	37
Abbildung 10: Hämatologisches Ansprechen in Abhängigkeit von den Stadien der Mayo-Klassifikation 2004 (A) und kardiales Ansprechen in Abhängigkeit vom hämatologischen Ansprechen (B).....	39

Abbildung 11: Kaplan-Meyer-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium gemäß den Mayo-Klassifikationen von 2004 (A) und 2012 (B)..... 40

Abbildung 12: Kaplan-Meyer-Überlebenskurven in Abhängigkeit vom hämatologischen Ansprechen..... 41

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AL-Amyloidose – Leichtketten-Amyloidose

ASZT - Autologe Stammzelltransplantation

ATTR – Transthyretin-Amyloidose

ATTRwt – Transthyretin-Amyloidose vom Wildtyp

ATTRm - Hereditäre Transthyretin-Amyloidose

CR - Komplette Remission

cTnI - Kardiales Troponin I

cTnT - Kardiales Troponin T

CyBorD - Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason

Dara-CyBorD - Daratumumab/Cyclophosphamid/Bortezomib/Dexamethason

dFLC - Differenz zwischen der involvierten und der nicht-involvierten Leichtkette

iFISH – Interphase-Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung

IMiD - Immunmodulierende Substanz

GFR - Glomeruläre Filtrationsrate

HDM - Hochdosis Melphalan

MGUS - Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

MM - Multiples Myelom

NR - Kein Ansprechen

NTproBNP - N-terminales Pro-B-Typ natriuretisches Peptid

PCD - Plasmazelldyskrasie

PR - Partielle Remission

Vd - Velcade[®]/Dexamethason

VGPR - Sehr gute partielle Remission

10 ANHANG (FRAGEBOGEN)

Name, Vorname:
Geburtsdatum:
Ausbildung:

1	<p>Haben Sie Luftnot bei Belastung?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>
2	<p>Wie viele Etagen können Sie ohne Pause Treppen steigen?</p> <p>_____</p>
3	<p>Haben Sie Wassereinlagerungen in den Unterschenkeln oder Füßen bemerkt?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>
4	<p>Haben Sie schäumenden Urin?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>
5	<p>Haben Sie das Gefühl, dass die Nahrung verlangsamt transportiert wird oder haben Sie Schluckstörungen?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>
6	<p>Haben Sie Durchfall oder neigen Sie zu Durchfall?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>
7	<p>Haben Sie Verstopfung oder neigen Sie zu Verstopfung?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Müssen Sie deswegen Abführmittel einnehmen?</p> <p>_____</p>

8	Haben Sie Gewicht verloren? Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> wenn ja, wie viel über welchen Zeitraum? _____
9	Haben Sie Schwindelgefühl? Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Wenn ja, in welchen Situationen haben Sie Schwindelgefühl? 1. In Ruhe <input type="checkbox"/> 2. Nach stärkster Belastung <input type="checkbox"/> 3. Beim Aufstehen <input type="checkbox"/>
10	Haben Sie Kribbeln oder Missempfindungen (Wärme-/Kältemissempfindungen) in den Händen oder Füßen? Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Wenn ja, seit wann? _____
11	Haben Sie Schmerzen (z.B. Brennender Schmerz) in den Händen oder Füßen? Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Wenn ja, seit wann? _____
12	Haben Sie Taubheitsgefühl oder weniger Gefühl in den Händen oder Füßen? Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Wenn ja, seit wann? _____
13	Wurde bei Ihnen ein Karpaltunnelsyndrom festgestellt? Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Einseitig <input type="checkbox"/> beidseits <input type="checkbox"/> Operation erfolgt und wann? _____
14	Hatten Sie Muskelsehnenabriss? Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Wenn ja, wann? _____

15	<p>Haben Sie eine Vergrößerung Ihrer Zunge bemerkt?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>
16	<p>Haben Sie Hauteinblutungen insbesondere um die Augen bemerkt?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>
17	<p>Haben Sie sonstige verstärkst Blutungszeichen (z.B. Blut im Stuhl, Bluthusten, Nasenbluten) bemerkt?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>
18	<p>Haben Sie Leistungsminderung bemerkt?</p> <p>Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja, seit wann? _____</p>

Welche Ärzte/Kliniken wurden konsultiert und wann? bitte die Reihenfolge beachten.

	Das führende Symptom	Praxis/Krankenhaus mit Fachrichtung	Wann (Mo/JJJJ)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			

Mit freundlichen Grüßen,

11 DANKSAGUNG

Ich bin für die besondere gute Leitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Dührsen sehr dankbar. Durch sein professionelles Mentoring und dank seiner Bemühungen wurde diese Doktorarbeit ermöglicht. Mit seinen konstruktiven Kritikpunkten und wertvollen Ratschlägen konnte ich die Dissertation in dieser wissenschaftlichen Form anfertigen.

Mein herzlicher Dank gilt meinem sehr engagierten Betreuer Herr PD. Dr. Alexander Carpinteiro, der mir stetig motivierend und unterstützend, insbesondere in den schwierigen Zeiten zur Seite stand. Meine offenen Fragen wurden durch fachliche Gespräche und Diskussionen immer schnell zu jeder Zeit beantwortet. Ich wurde von ihm während der Erstellung dieser Dissertation immer gut beraten. Alex war damit der erste Ansprechpartner während der gesamten drei Jahre, wo ich auf seinen Rat stets größten Wert legte.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Jan Dürig und Prof. Dr. Hans Christian Reinhardt für ihre kompetente Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Für die Kollegen des interdisziplinären-Amyloidose-Networks des Universitätsklinikums Essen bin ich für die Mitbetreuung der Patienten und die großartige Zusammenarbeit sehr dankbar und freue mich auf zukünftige gemeinsame Projekte.

Abschließend ist es mir besonders wichtig, meinen lieben Dank meiner Familie und meinen Geschwistern auszusprechen, die mir immer ein starker Rückhalt waren.

12 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.