

Behandlung der primären Amyloidose

Die primäre systemische Amyloidose ist eine seltene Erkrankung, bei der unlösliche, aus monoklonalen Leichtketten-Fragmenten der Immunglobuline (Ig) bestehende fibrilläre Proteine in verschiedenen Geweben (z.B. Herz, Niere, Leber, Milz, Gastrointestinaltrakt, periphere Nerven) abgelagert werden. Die Prognose dieser Erkrankung ist mit einer medianen Überlebensdauer zwischen ein und zwei Jahren sehr ungünstig.

Frühere Studien hatten gezeigt, daß durch eine Behandlung mit Melphalan und Prednison (Ziel: Hemmung der Leichtketten-Produktion durch pathologische Plasmazellen) oder Colchicin (Ziel: Verhinderung der Amyloidablagerung) eine Verbesserung der Prognose der primären Amyloidose erreicht werden kann (Übersicht in 1). Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde jetzt in einer randomisierten Studie die Wirkung von Colchicin (C) alleine mit Melphalan plus Prednison (MP) sowie mit der Dreifachkombination dieser Substanzen (MPC) verglichen (2). Insgesamt 220 Patienten wurden entsprechend den klinischen Manifestationen (d.h. renale oder kardiale Erkrankung, periphere Neuropathie, andere Manifestationen), Alter sowie Geschlecht stratifiziert und nach Randomisierung entweder mit Colchicin (0,6 mg 2mal täglich), MP (M: 0,15 mg/kg, P: 0,8 mg/kg; beide Medikamente einmal täglich für 7 Tage, Wiederholung nach 6 Wochen) bzw. mit MPC behandelt. Sowohl die Dosis von Colchicin als auch von Melphalan wurde sukzessive bis zum Auftreten von Nebenwirkungen (abdominelle Krämpfe, Diarrhö) bzw. Leuko-/Thrombozytopenie gesteigert. MP wurde maximal 2 Jahre lang, Colchicin zeitlich unbegrenzt verabreicht. Patienten mit symptomatischem Plasmozytom, Vorbehandlung mit Alkylanzien oder Colchicin sowie Diarrhö wurden nicht eingeschlossen. Als Ansprechkriterien wurden u.a. die Überlebensdauer, Verbesserung der Nierenfunktion, Reduktion des M-Proteins im Serum bzw. im Urin und Verbesserung des echokardiographischen Befundes ausgewertet. Die Veränderungen des M-Proteins im Serum oder Urin unter der medikamentösen Therapie sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Ein Teil der Patienten, die mit einem Melphalan enthaltenden Schema behandelt wurden, profitierten von dieser Substanz. Dies bestätigt auch eine andere Arbeitsgruppe (3). Die alleinige Gabe von Colchicin war eindeutig unterlegen, und die dreifach kombinierte Therapie mit MPC führte nicht zu einer signifikanten Verbesserung gegenüber der unter MP beobachteten Reduktion des M-Proteins. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der medianen Dauer des Überlebens (C: 8 Monate, MP: 18 Monate, MPC: 17 Monate; $p < 0,001$) wider. Erwartungsgemäß überlebten Patienten mit primärer Amyloidose und kardialer Beteiligung deutlich kürzer (5 Monate) als Patienten mit peripherer Neuropathie (34 Monate). Eine Analyse 12 Monate nach Therapiebeginn ergab, daß Patienten mit objektivem Ansprechen hinsichtlich des M-Proteins im Serum oder Urin signifikant länger überlebten (50 Monate) als solche ohne Reduktion des M-Proteins (36 Monate). Insgesamt 34 Patienten (15%), von denen nach Randomisierung 31 mit MP bzw. MPC und nur 3 mit Colchicin behandelt wurden, überlebten nach Diagnose der primären systemischen Amyloidose länger als 5 Jahre. **Fazit:** Patienten mit primärer

Amyloidose zeigen nach Behandlung mit Melphalan plus Prednison bessere Ansprechraten und ein längeres Überleben im Vergleich zur Monotherapie mit Colchicin. Die Zugabe von Colchicin zu Melphalan plus Prednison führt zu keiner weiteren Verbesserung der Ansprechraten bzw. des medianen Überlebens.

Literatur

1. Merlini, G.: Semin. Hematol. [1995, 32, 60.](#)
2. Kyle, R.A., et al.: N. Engl. J. Med. [1997, 336, 1202.](#)
3. Skinner, M., et al.: Am. J. Med. [1996, 100, 290.](#)

Tabelle 1
Ansprechraten (M-Protein im Serum oder Urin) auf die Therapie mit Colchicin (C), Melphalan plus Prednison (MP) oder MPC bei Patienten mit primärer systemischer Amyloidose

Parameter	Therapie*				P-Wert**
	C	MP	MPC	MP o. MPC	
Serum-albumin	1/50	7/42	6/42	13/84	0,03
M-Protein i. Serum	0/53	10/55	11/49	21/104	< 0,001
M-Protein i. Urin	1/55	11/51	8/48	19/99	0,002
Patienten insgesamt mit Ansprechen	2/72	22/77	20/71	42/148	< 0,001

* = Zahlenangaben: Patienten (= n) mit Ansprechen/Patienten (= n) mit pathologischen Befunden bei Randomisierung

** = Vergleich von MP bzw. MPC mit C