

David Lindenmaier
Dr. med.

Osteopontin – ein biochemischer Marker zur Risikostratifizierung der AL-Amyloidose

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. T. Dengler

Die AL-Amyloidose stellt eine schwerwiegende systemische Erkrankung dar und ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Bei einer Herzbeteiligung, die in mehr als der Hälfte der Fälle vorkommt, reduziert sich die Prognose beträchtlich.

Kurative und lebensverlängernde Therapieoptionen bei einer kardialen AL-Amyloidose stellen eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation oder eine Herztransplantation nach strengen Selektionskriterien dar. Um Patienten für diese Therapien zu selektieren und eine niedrige therapieassoziierte Mortalität zu erreichen, ist eine frühzeitige Diagnose und individuelle Risikostratifizierung der Patienten erforderlich.

Zwar sind in den letzten Jahren einige Parameter etabliert worden, die eine Herzbeteiligung sowie die Prognose der AL-Amyloidose beschreiben, dennoch versterben einige Patienten, trotz scheinbar identischer Risikomarker im Vergleich zu anderen, unerwartet schnell.

Der Biomarker Osteopontin, ein Plasmaprotein, das an einer ganzen Reihe von pathophysiologischen Prozessen beteiligt ist, zeigte in den vergangenen Jahren einige vielversprechende Ergebnisse als potenter Indikator für kardiale, aber auch onkologische Erkrankungen. So war Osteopontin bei Patienten mit Multiplem Myelom sowie verschiedenen kardiologischen Erkrankungen, wie z. B. der dilatativen und ischämischen Kardiomyopathie, erhöht.

Mit dieser Arbeit wurde die Hypothese untersucht, ob Osteopontin ein Risikomarker bei Patienten mit AL-Amyloidose darstellen könnte und sich mittels Osteopontin eine verbesserte Aussage über die Prognose der AL-Amyloidose treffen lässt. Dazu wurden bei 150 Patienten am Amyloidose-Zentrum Heidelberg die Osteopontin-Plasmaspiegel gemessen.

Der mittlere Osteopontin-Plasmaspiegel betrug $591,1 \pm 37,6$ ng/ml. Dabei waren Osteopontin-Plasmaspiegel bei Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl beteiligter Organe und auch bei Vorliegen einer kardialen (55,3%) und renalen (62,7%) Beteiligung signifikant erhöht. Durch die Bestimmung von Osteopontin gelang darüber hinaus eine morphologische und funktionelle Charakterisierung der kardialen Amyloidose, die Plasmaspiegel wiesen einen starken Zusammenhang mit jeweils einzelnen kardialen Parametern auf, die eine AL-Amyloidose anzeigen.

Verstorbene wiesen signifikant höhere Osteopontin-Werte im Vergleich zu den Überlebenden auf ($893,3 \pm 98,0$ ng/ml vs. $489,4 \pm 34,64$ ng/ml; $p < 0,001$). Bei einem Grenzwert von 426,8 ng/ml bestand eine Sensitivität von 55,6 % und eine Spezifität von 81,3 %.

Die Höhe der Plasmaspiegel von Osteopontin korrelierte mit anderen Indikatoren für eine schlechte Prognose bei der AL-Amyloidose. In univariaten Analysen zeigten sich die NYHA-Klasse, cTNT, NT-proBNP, eine inhomogene Myokardtextur und Osteopontin als unabhängige Überlebensprädiktoren. In der multivariaten Analyse galt dies für cTNT, die Myokardmasse, die NYHA-Klasse und die Osteopontin-Konzentration. Auch nach Ausschluss von Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion änderten sich die Ergebnisse nicht.

Durch die Kombination von cTNT und Osteopontin gelang eine Verbesserung der Risikostratifizierung im Vergleich zum etablierten Mayo-Modell mit cTNT und NT-proBNP. Insbesondere die Patienten mit erhöhtem cTNT konnten durch die Bestimmung von Osteopontin besser hinsichtlich des Überlebens stratifiziert werden. Diese Verbesserung der Prognoseabschätzung gelang jedoch nicht bei der Kombination von Osteopontin mit NT-proBNP.

Osteopontin stellt demnach auch einen Überlebensprädiktor bei kardialer Amyloidose dar und liefert so zusätzlich zu Troponin T prognostische Informationen für eine effektive Risikostratifizierung.

Für die Prognoseabschätzung bei der kardialen Amyloidose erscheint ein einzelner Marker aufgrund der komplexen Pathophysiologie nicht ausreichend, eine verlässliche Aussage für das Überleben von Patienten zu treffen. Da Osteopontin kein herzspezifischer Marker ist und auch bei extrakardialen Erkrankungen ansteigt, ist er besonders vielversprechend für eine Multimarker-Strategie, weil durch diesen möglicherweise die generalisierte Amyloidose auch anderer Organe besser wiedergespiegelt wird als mit einem herzspezifischen Biomarker.

Eine Bestätigung dieser Ergebnisse erfordert die Untersuchung an einem unabhängigen Kollektiv.