

294th ENMC International Workshop:

Organisatoren:

Prof. T. Liewluck (USA), Dr. F. Kleefeld (Deutschland), Dr. M. Garibaldi (Italien), Prof. P. Laforêt (Frankreich)

Nachwuchswissenschaftler:

Dr. A. Lauletta, Dr. J.M. Schwarz, Dr. E. Torchia

Übersetzungen dieses Berichts:

Chinesisch: Prof. C. Yan

Niederländisch: Prof. N. Voermans

Französisch: Prof. P. Laforêt

Deutsch: Dr. F. Kleefeld

Italienisch: Dr. A. Lauletta

Japanisch: Prof. I. Nishino

Spanisch: Dr. E. Gallardo

Thailändisch: Prof. J. Tanboon

Teilnehmende:

Prof. O. Benveniste (Frankreich), Prof. K. Claeys (Belgien), Prof. D. Dubey (USA), Dr. E. Gallardo (Spanien), Dr. M. Garibaldi (Italien), S. Gosteli (Patientenvertreterin, Schweiz), Dr. F. Kleefeld (Deutschland), Dr. R. Kotchetkov (Kanada), Prof. P. Laforêt (Frankreich), Dr. A. Lauletta (Italien), Dr. S. Leonard-Louis (Frankreich), Prof. T. Liewluck (USA), Prof. J. Milisenda (Spanien), Prof. M. Milone (USA), Prof. E. Muchtar (Israel), Prof. I. Nishino (Japan), Dr. J.M. Schwarz (Deutschland), Prof. W. Stenzel (Deutschland), Prof. J. Tanboon (Thailand), M. Tierens (Patientenvertreter, Belgien), Dr. E. Torchia (Italien), Prof. N. Voermans (Niederlande), Prof. C. Yan (China)

Hintergrund

Paraproteinämische Myopathien sind eine heterogene Gruppe seltener, aber grundsätzlich behandelbarer Muskelerkrankungen. Sie werden durch abnorme Proteine im Blut verursacht, sogenannte Paraproteine oder monoklonale Proteine (MP), die von einem Klon von Plasmazellen oder B-Zellen produziert werden, meist im Rahmen monoklonaler Gammopathien. Daher werden sie auch als monoklonale Gammopathie-assoziierte Myopathien (MGAM) bezeichnet. Zu den am häufigsten beschriebenen Krankheitsbildern zählen die sporadisch spät beginnende nemaline Myopathie (SLONM) sowie die Leichtketten-(AL-)Amyloid-Myopathie. SLONM ist in etwa 50 % der Fälle mit einem monoklonalen Protein assoziiert und geht dann in der Regel mit einem schwereren klinischen Verlauf einher. Historisch war die Prognose von SLONM mit monoklonalem Protein (SLONM-MP) schlechter als bei Fällen ohne ein solches Protein. Durch Fortschritte in der auf Plasmazellen gerichteten Therapie haben sich die Behandlungsergebnisse jedoch deutlich verbessert und sind heute vergleichbar mit denen von Patientinnen und Patienten ohne monoklonales Protein. Die AL-Amyloid-Myopathie entsteht durch die Ablagerung von Amyloidfibrillen im Muskelgewebe, die aus fehlgefalteten Immunglobulin-Leichtketten gebildet werden, häufig im Rahmen einer systemischen Amyloidose. Trotz grundsätzlich vorhandener Behandlungsmöglichkeiten werden diese Erkrankungen wahrscheinlich primär häufig übersehen oder zunächst falsch diagnostiziert. Ursache hierfür ist das Fehlen standardisierter diagnostischer Kriterien und klarer diagnostischer Abläufe, was oft zu verzögerter Diagnosestellung und nicht optimalen Therapieergebnissen führt. Dies stellt einen erheblichen ungedeckten medizinischen Bedarf dar, insbesondere da frühzeitig eingeleitete Therapien die Prognose verbessern können.

Ziele des Workshops

Der Workshop brachte 21 Ärztinnen und Ärzte sowie Forschende aus 12 Ländern zusammen, darunter Spezialistinnen und Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen, Immunologie, Muskelpathologie, Hämatologie und Molekularbiologie, sowie zwei Patientenvertreter und deren Angehörige. Die Diskussion konzentrierte sich auf fünf zentrale Punkte: (1) Definition des klinischen und pathologischen Spektrums paraproteinämischer Myopathien, (2) Identifikation des optimalen diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf diese Erkrankungen, (3) Weiterentwicklung der Krankheitsklassifikation, insbesondere im Hinblick auf verschiedene Subtypen, (4) Entwicklung von Konsensus-Diagnosekriterien für SLONM und (5) Bewertung aktueller Therapieansätze sowie Formulierung von Behandlungsempfehlungen. Darüber hinaus verfolgte der Workshop das Ziel, die multidisziplinäre Zusammenarbeit zu stärken und die Grundlage für ein internationales Forschungsnetzwerk zur Verbesserung von Wissen und Patientenversorgung in diesem Bereich zu schaffen.

Ergebnisse und Empfehlungen des Workshops

Im Workshop wurde in mehreren zentralen Punkten Konsens erzielt und es wurden praktische Empfehlungen zur Verbesserung von Diagnostik und Behandlung formuliert. Erstens einigte sich die Gruppe darauf, bei Patientinnen und Patienten mit paraproteinämischen Myopathien den Begriff „monoklonale Gammopathie mit muskulärer Bedeutung“ (MGMS) anstelle von MGUS („monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz“) zu verwenden, um besser zum Ausdruck zu bringen, dass das monoklonale Protein direkt zur Muskelerkrankung beiträgt und nicht als harmlos angesehen werden sollte. Zweitens wurden erstmals Diagnosekriterien für SLONM vorgeschlagen. Diese umfassen eine Kombination aus klinischen und laborchemischen Befunden, wobei der histologische Nachweis von nemalinen Körperchen oder Stäbchen ein zentrales Merkmal für gesicherte und wahrscheinliche Fälle darstellt. Drittens wurde ein Behandlungsalgorithmus entwickelt, der sich am Vorhandensein oder Fehlen eines monoklonalen Proteins orientiert. Bei Patientinnen und Patienten mit SLONM-MP oder anderen MGAM wird eine frühzeitige Überweisung an eine Hämatologin bzw. einen Hämatologen empfohlen, idealerweise mit Erfahrung in Amyloidosen oder Plasmazellerkrankungen, um eine gezielte Therapie gegen die Plasmazellen einzuleiten. Dazu gehören monoklonale Antikörper (z. B. Daratumumab), Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation, wobei intravenöse Immunglobuline (IVIg) eher als frühzeitige Überbrückungstherapie eingesetzt werden und nicht als alleinige Dauerbehandlung dienen. Im Gegensatz dazu basiert die Behandlung von SLONM ohne Nachweis eines monoklonalen Proteins primär auf IVIg, wobei bei unzureichendem Ansprechen zusätzliche immunsuppressive Therapien erwogen oder bei schweren Verläufen frühzeitig in Kombination eingesetzt werden können. Viertens wurde die Bedeutung einer verbesserten Diagnostik der AL-Amyloid-Myopathie hervorgehoben, wobei empfohlen wird, bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine Myopathie routinemäßig eine Congo-Rot-Färbung im Rahmen der histopathologischen Untersuchung durchzuführen. Schließlich wurde eine kürzlich beschriebene neue Unterform paraproteinämischer Myopathien diskutiert, die pathologisch durch glykogenhaltige Vakuolen in Muskelfasern gekennzeichnet ist.

Bedeutung für Patientinnen und Patienten sowie deren Familien

Die Ergebnisse des Workshops sollen die Entwicklung gemeinsamer Leitlinien unterstützen und werden über wissenschaftliche Publikationen, internationale Kooperationen und die Zusammenarbeit mit Patientenorganisationen verbreitet, mit dem Ziel, das Bewusstsein für diese Erkrankungen zu erhöhen, die Diagnosestellung zu erleichtern und eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen, um bestmögliche Therapieergebnisse zu erzielen.

Nächste Schritte

Die erarbeiteten Konsensus-Diagnosekriterien und der Behandlungsalgorithmus sollen zur Veröffentlichung in der Fachzeitschrift *Neuromuscular Disorders* vorbereitet werden. Darüber hinaus wurden zentrale Forschungsprioritäten definiert, darunter multinationale Studien (prospektiv und retrospektiv) zum Vergleich verschiedener auf Plasmazellen gerichteter Therapien bei SLONM-MP, die Untersuchung von Langzeitergebnissen, klinischer Verbesserung und Rückfallraten sowie die prospektive Validierung der Diagnosekriterien für SLONM. Ein vollständiger Bericht wird in *Neuromuscular Disorders* veröffentlicht.