Diese IMF-Patienteninformation wird zur Verfügung gestellt von:

Myelom Deutschland e.V. Bundesverband Multiples Myelom

MKgS Myelom Kontaktgruppe Schweiz

MYELOM LYMPHOM HILFE ÖSTERREICH

International Myeloma Foundation®

12650 Riverside Drive, Suite 206
North Hollywood, CA 91607, USA

Telefon:

+1-800-452-2873
(gebührenfrei in den USA und Kanada)

+1-818-487-7455
(weltweit)

Fax: +1-818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org

© 2016, International Myeloma Foundation. Alle Rechte vorbehalten.

u-flhl_DE_2016_k3.2

Freelite®- und Hevylite®-Serum-Assays *verstehen*

Herausgegeben von der **International Myeloma Foundation**

International Myeloma Foundation®

Informationen über die International Myeloma Foundation

Die International Myeloma Foundation (IMF) wurde im Jahr 1990 gegründet und ist die älteste und größte myelomspezifische Stiftung der Welt. Die IMF hat mehr als 350.000 Mitglieder in 140 Ländern und kümmert sich um Myelompatienten, deren Familienmitglieder und medizinischen Belange. In den Bereichen Forschung, Bildung, Hilfestellung und Interessenvertretung wird von der IMF ein breites Programmspektrum bereitgestellt:

FORSCHUNG Die IMF steht bei der weltweiten gemeinschaftlichen Myelomforschung an der Spitze. Sie unterstützt die Laborforschung und hat seit 1995 über 100 Stipendien an Nachwuchs- und erfahrene Forscher vergeben. Ferner bringt die IMF durch die International Myeloma Working Group (IMWG) die führenden Experten der Welt auf erfolgreiche und einzigartige Weise an einen Tisch. Die IMWG publiziert in renommierten medizinischen Fachzeitschriften, stellt die Weichen für eine Heilung, betreut die nächste Generation innovativer Forscher und verbessert die Lebensqualität durch eine bessere Versorgung.

BILDUNG Die informativen Patienten- und Familienseminare, Klinik-Workshops und regionalen thematischen Veranstaltungen der IMF finden auf der ganzen Welt statt. Bei diesen Veranstaltungen erhalten Myelompatienten und deren Familien aktuelle Informationen von führenden Myelomspezialisten und -forschern. Unsere Sammlung von über 100 Publikationen für Patienten und Angehörige sowie Pflegekräfte wird jährlich auf den neuesten Stand gebracht und ist kostenfrei erhältlich. Die Publikationen sind in über 20 Sprachen erhältlich.

UNTERSTÜTZUNG Unsere Mitarbeiter sind unter der InfoLine unter +1-818-487-7455 erreichbar und beantworten Fragen. Jährlich geben sie per Telefon und E-Mail Tausenden von Familien Hilfestellung und Informationen. Die IMF unterhält ein Netzwerk von über 150 Selbsthilfegruppen und bietet Schulungen für Hunderte von engagierten Patienten, Betreuungspersonen und Pflegekräften, die sich freiwillig zur Leitung dieser Gruppen in ihren jeweiligen Gemeinden bereit erklären.

INTERESSENVERTRETUNG Das Interessenvertretungsprogramm der IMF schult und unterstützt engagierte Personen, die bei Gesundheitsfragen als Fürsprecher auftreten, von denen die Myelomgemeinschaft betroffen ist. Auf bundesstaatlicher und Landesebene leitet die IMF zwei Vereinigungen, die für die Gleichheit beim Versicherungsschutz eintreten. Tausende von Fürsprechern, die von der IMF geschult wurden, erzielen jedes Jahr Erfolge in Bezug auf Probleme, die der Myelomgemeinschaft wichtig sind.

Erfahren Sie mehr darüber, wie die IMF die Lebensqualität von Myelompatienten verbessert und gleichzeitig an einer Vorbeugung und Heilung arbeitet. Kontaktieren Sie uns unter der Rufnummer +1-818-487-7455 oder besuchen Sie myeloma.org.

Leben verbessern **Heilung bewirken**

Inhalt

Aus der Reihe *Verstehen* und „10 Steps to Better Care“ (10 Schritte zu einer besseren Versorgung)	4
Was Sie in dieser Broschüre erfahren	4
Multiples Myelom und monoklonales Protein	5
Was sind freie Leichtketten?	5
Die Rolle des Freelite-Assays	6
Leichtketten-Konzentrationen: normal versus abnorm	8
Das Kappa/Lambda-Verhältnis	8
Wie der Freelite-Assay zur Erkennung und Überwachung des multiplen Myelom eingesetzt werden kann	9
Freelite-Konzentrationen und die Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung, einschließlich einer stringenten kompletten Remission	12
Welche Patienten am meisten vom Freelite-Assay profitieren	13
Was ist der Hevylite-Assay?	17
Was ist das Hevylite-Verhältnis?	17
Wie unterscheidet sich der Hevylite-Assay von SPEP?	18
Der Hevylite-Assay und die Erkennung auf Rezidive	18
Der Hevylite-Assay und die Erfassung von Resterkrankungen	18
Was sind normale Hevylite Konzentrationen?	19
Können Freelite und Hevylite gemeinsam angewandt werden?	19
Schlussbemerkungen	19
Fachbegriffe und Definitionen	20

Aus der Reihe *Verstehen* und „10 Steps to Better Care“ (10 Schritte zu einer besseren Versorgung)

Die von der IMF herausgegebene Reihe *Verstehen* umfasst mehrere Broschüren und dient der Aufklärung über Therapien und unterstützende Behandlungsmaßnahmen beim **Multiplen Myelom** (im Folgenden der Einfachheit halber „Myelom“ genannt).

Patienten, die sich einen allgemeinen Überblick über das Myelom verschaffen möchten, sollten zuerst im *Patientenhandbuch* der IMF nachlesen. Das Handbuch mit *Kurze Zusammenfassung der Krankheit und Therapiemöglichkeiten* bietet eine ausführlichere Zusammenstellung für Angehörige des medizinischen Fachberufs und den kundigen Leser außerhalb des medizinischen Umfeldes. Diese beiden Publikationen sowie die vielen Broschüren aus der IMF-Reihe *Verstehen* sind auf unserer Website myeloma.org abrufbar, wo Sie zusätzlich umfangreiches Informationsmaterial finden. Sie können diese Broschüren auch in Papierform bei der IMF telefonisch unter +1-818-487-7455 oder per E-Mail an theIMF@myeloma.org bestellen.

Damit Sie sich auf der Website der IMF besser zurechtfinden, haben wir unsere Informationen entsprechend des Konzepts „10 Steps to Better Care®“ (10 Schritte zu einer besseren Versorgung) organisiert – von der Diagnose (Schritt 1) bis zu klinischen Studien und wie Sie diese Studien finden können (Schritt 10). Relevante Informationen zu den einzelnen Schritten, darunter Test-, Therapie- und Transplantationsrichtlinien sowie Richtlinien für die Bewertung des Ansprechens auf die Therapie, die Behandlung von Nebenwirkungen, die Überwachung und die Behandlung von Rezidiven, sind unter dem jeweiligen Schritt auf dem Weg zu einer besseren Versorgung zu finden.

Erläuterungen zu den **fett gedruckten** Begriffen finden Sie im Abschnitt „Fachbegriffe und Definitionen“ am Ende dieser Broschüre. Einen umfassenderen Leitfaden, das *Glossar zu Myelom-Begriffen und –Definitionen* der IMF, finden Sie auf myeloma.org/DE.

Was Sie in dieser Broschüre erfahren

Da immer mehr Medikamente für die Behandlung des Myeloms verfügbar sind, ist es unabdingbar, so viel wie möglich über jede neue Therapie zu erlernen. Die Broschüre *Freelite- und Hevylite- Serum-Assays verstehen* gibt einen näheren Einblick in zwei Untersuchungsmethoden, welche in der Diagnostik und Überwachung des Myeloms eingesetzt werden: Den Freie-Leichtketten-Serum-Assay (Freelite®) und den leichtketten-spezifischen Immunglobulin-Assay (Hevylite®). Diese Broschüre aus der Reihe *Verstehen* bietet Informationen über Tests, die verwendet werden für die Diagnose und die Verlaufskontrolle eines Myeloms und für das Erkennen eines Rezidivs. Die Broschüre ergänzt das Schema „10 Schritte zur besseren Versorgung“ in den folgenden Schritten:

- Schritt 1 – Die richtige Diagnose stellen
- Schritt 2 – Notwendige Untersuchungen
- Schritt 6 – Beurteilung des Ansprechens
- Schritt 8 – Beobachtung ohne Rätselraten
- Schritt 9 – Rezidiv: Ist ein Wechsel der Therapie vonnöten?

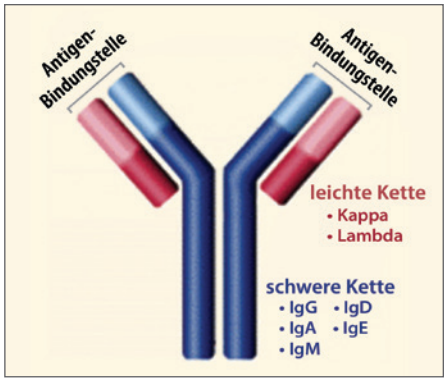
Eine wichtige Anmerkung: Der Gesamt-Leichtketten-Assay, ein älteres Verfahren, um gebundene und freie Leichtketten zu quantifizieren, ist beim Myelom ungeeignet. Der Freelite-Assay muss von Ihrem Arzt gewählt werden, damit Sie von der neuesten und besten verfügbaren Technologie profitieren.

Diese Broschüre soll Ihnen nur allgemeine Informationen liefern, die Ihnen bei Gesprächen mit Ihrem medizinischen Team als Anhaltspunkte dienen. Sie soll nicht den Rat Ihrer Ärzte und Pflegekräfte ersetzen, da diese am besten in der Lage sind, Fragen zu Ihrem speziellen Behandlungsplan zu beantworten. Für allgemeine Verständnisfragen zum Myelom und dessen Behandlungsmöglichkeiten steht die IMF InfoLine unter den oben genannten Rufnummern oder unter infoline@myeloma.org gern zu Ihrer Verfügung. Wir freuen uns, von Ihnen zu hören.

Multiples Myelom und monoklonales Protein

Beim Myelom, einem Krebs der **Plasmazellen** im **Knochenmark**, verdoppelt sich eine besondere Plasmazelle (ein Klon) viele Male und verursacht eine überschüssige Bildung eines bestimmten Immunglobulintyps. Dieser **Immunglobulin**typ wird **monoklonales Protein** oder M-Protein genannt. Man spricht auch vom Myelomprotein, Paraprotein oder von der M-Bande. Die Identifizierung eines M-Proteins ist für die Diagnose wichtig und die Messung des M-Protein-Spiegels hilft die Wirksamkeit der Behandlung zu kontrollieren und ein Rezidiv zu erkennen.

Abbildung 1. **Struktur eines Immunglobulins (Antikörpers)**



Was sind freie Leichtketten?

Strukturell betrachtet sind normale Immunglobuline (abgekürzt „Ig”) aus kleineren Einheiten, den schweren und den leichten Ketten, aufgebaut, die zusammen einen großen Komplex bilden *(siehe Abbildung 1)*. Es gibt fünf Schwerketten-Klassen (auch als Isotypen bezeichnet), denen jeweils ein bestimmter Buchstabe zugeordnet ist. Diese fünf Isotypen werden mit IgG, IgA, IgD, IgE und IgM abgekürzt.

Es gibt zwei Typen von Leichtketten, die Kappa (κ) und Lambda (λ) genannt werden. Jede Plasmazelle bildet nur einen Typ von Schwerketten und einen Typ Leichtkette. Alles in allem ergeben sich 10 Subtypen oder Untergruppen für das normale Immunglobulin *(siehe Tabelle 1)*.

Tabelle 1.
Subtypen von Immunglobulinen

IgG Kappa	IgG Lambda
IgA Kappa	IgA Lambda
IgM Kappa	IgM Lambda
IgD Kappa	IgD Lambda
IgE Kappa	IgE Lambda

Die schweren und die leichten Ketten werden getrennt voneinander in der Plasmazelle gebildet und dann zu einem kompletten („intakten“) Immunglobulin zusammengesetzt. Wenn die leichten Ketten an die schweren Ketten angedockt haben, nennt man die Leichtketten „gebundene Leichtketten“. Wenn jedoch die Leichtketten nicht mit den Schwerketten verbunden sind, nennt man sie „freie Leichtketten“.

Aus nicht bekannten Gründen bildet die Plasmazelle in der Regel mehr Leichtketten, als nötig wären, um ganze Immunglobuline oder das komplette monoklonale Protein zu erzeugen. Die überschüssigen Leichtketten gelangen als freie Leichtketten (also nicht an Schwerketten gebunden) in den Blutkreislauf. Auf diese Weise treten sowohl im Normalfall als auch bei Personen mit Myelom und verwandten Krankheiten wie **monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)**, Leichtketten als freie Leichtketten in den Blutkreislauf über. Bei Myelompatienten steht die Menge der Produktion der freien Leichtketten mit der Aktivität des Myelomwachstums bzw. des Wachstums der Plasmazellen in

Zusammenhang: Je mehr Myelomzellen vorhanden sind, desto mehr monoklonales Protein wird gebildet.

Die Rolle des Freelite-Assays

Wie wird das monoklonale Protein nachgewiesen und gemessen?

Das monoklonale Protein kann im Blut und/oder im Urin nachgewiesen und gemessen werden. Wenn die Messung im Blut stattfindet, werden alle Zellen aus der Blutprobe entfernt, bis ein gelber flüssiger Bestandteil übrigbleibt, welcher „Serum“ genannt wird. Mehrere Tests können notwendig sein, um das M-Protein zu entdecken, einschließlich der **Serum-Protein-Elektrophorese** (SPEP), der **Urin-Protein-Elektrophorese** (UPEP) und des Freie-Leichtketten-Serum-Assays (SFLCA oder Freelite). Wird nur *ein* Typ der Leichtketten (Kappa ODER Lambda, jedoch nicht Kappa UND Lambda) im Überschuss gebildet, spricht das für eine Produktion von monoklonalem Protein durch die Myelomzellen. Die SPEP misst die Menge des monoklonalen Proteins im Blut und die UPEP die Menge der monoklonalen Leichtketten im Urin; keine der Methoden ist jedoch in der Lage, den Typ des vorhandenen Proteins zu identifizieren. Dies erfolgt durch die **Immunfixations-Elektrophorese** (IFE), die wiederum nur erkennt, ob ein bestimmter Typ monoklonales Protein präsent ist. Hierdurch kann jedoch nicht die Menge bestimmt werden.

Patienten mit erhöhten Freien-Leichtketten-Werten werden traditionell mittels UPEP diagnostiziert und überwacht; dieser Test wurde bislang in allen klinischen Studien zum Myelom gefordert. Allerdings wurde in der Fachzeitschrift *Haematologica* kürzlich eine Arbeit der französischen Myelom-Studiengruppe veröffentlicht, in der Ergebnisse des Freelite-Assays im Serum mit den Ergebnissen der UPEP mit 24-Stunden-Urin verglichen wurden. Die verwendeten Proben stammten von Patienten der IMF2007-02-Studie, die nach 2 bzw. 4 Therapiezyklen und nach Stammzelltransplantation entnommen wurden. Die Autoren fanden eine „gute Übereinstimmung der Methoden bei der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie [nach 2 Therapiezyklen], aber der Nachweis freier Leichtketten im Serum erwies sich als wesentlich sensitiver für die Überwachung der Patienten als die Urin-Elektrophorese.“ Da die freien Leichtketten zunächst ins Blut abgegeben und dann von den Nieren gefiltert werden, bevor sie in den Urin gelangen, ist die UPEP keine sehr sensitive Methode. Beim Freelite-Assay hingegen handelt es sich um eine Testmethode, bei der die Konzentration an freien Leichtketten bereits im Blut bestimmt wird, bevor sie durch die Nieren gefiltert werden. Hinzu kommt, dass Patienten häufig die Sammlung des 24-Stunden-Urins nicht korrekt durchführen (mangelnde Compliance). Dies erschwert verständlicherweise die Bewertung des Ansprechens und beeinträchtigt damit die Aussagekraft der Ergebnisse von klinischen Studien. Aufgrund der in *Haematologica* veröffentlichten Ergebnisse wird die IMWG sehr wahrscheinlich ihre Richtlinien zum Nachweis freier Leichtketten im Serum ändern und anstelle des 24-Stunden-Sammelurins und der Urin-Protein-Elektrophorese den Freelite-Assay übernehmen. Wir gehen davon aus, dass diese neuen Richtlinien 2016 veröffentlicht werden.

Der Freelite-Assay

Der Freelite-Assay ist in der Lage, freie Leichtketten bereits bei normalem (nicht erhöhtem) Spiegel (Konzentration) im Blut nachzuweisen. Der Freelite-Assay kann Leichtketten in einer Menge nachweisen, die unter der normalen Konzentration liegt (d. h. um eine Suppression zu erkennen). Wichtig ist, dass dieser Assay schwach erhöhte Spiegel freier Leichtketten nachweisen kann, auch wenn diese Spiegel mit der SPEP und der IFE unentdeckt bleiben. Das heißt, dass das multiple Myelom früher erkannt werden kann, als dies mit entweder SPEP oder IFE möglich ist. Der Freelite-Assay ist darüber hinaus besonders hilfreich in Fällen, in denen nur kleine Mengen von Leichtketten vom Myelom gebildet werden.

Freie-Leichtketten-Assays sind im Serum aussagekräftiger als im Urin, da bei letzterem der Filtereffekt der Nieren Auswirkungen hat. Ein Teil der normalen Nierenfunktion besteht darin, zu verhindern dass Protein aus dem Körper in den Urin ausgeschieden wird. Daraus folgt, dass ein erhöhter M-Protein-Spiegel im Blut entdeckt werden kann, bevor er im Urin nachweisbar ist. Urinuntersuchungen sind allerdings nach wie vor als Bestandteil der anfänglichen Diagnose und der fortlaufende Überwachung der AL-Amyloidose wichtig. Allerdings zeigen Urinuntersuchungen andere Aspekte der Myelomerkrankung, wie zum Beispiel Nierenschäden, und sollten beim Myelom fester Bestandteil der Untersuchungen sein.

Wie auch andere Tests, die das M-Protein nachweisen können, hat der Freelite-Assay Vorteile und Nachteile. Wie schon oben erörtert, besteht ein Vorteil in

der größeren Sensitivität im Vergleich zu der SPEP, UPEP und IFE. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass der Freelite-Assay automatisiert abläuft und daher bei seiner Durchführung im Labor weniger Zeit beansprucht als die SPEP, UPEP und IFE. Obwohl der Freelite-Assay hervorragend für den Nachweis freier Leichtketten geeignet ist, ist er andererseits nicht in der Lage, intakte Immunglobuline nachzuweisen. Einige Arten des Myeloms sezernieren nur intakte Immunglobuline. Vor kurzem wurde ein neuer Labortest namens Hevylite auf den Markt gebracht, mit dem intakte Immunglobulin-Schwer-/Leichtketten-Paare gemessen werden können. Der Hevylite-Assay kann wie der Freelite-Assay mit normalem Serum durchgeführt werden und ist wesentlich sensitiver als die SPEP. Weitere Informationen zum Hevylite-Assay finden sich weiter hinten in dieser Broschüre.

Leichtketten-Konzentrationen: normal versus abnorm

Die normalen Spiegel freier Leichtketten sind*:

- Kappa: 3,3–19,4 mg/L bzw. 0,33–1,94 mg/dL
- Lambda: 5,71–26,3 mg/L bzw. 0,57–2,63 mg/dL
- Kappa/Lambda-Verhältnis: 0,26–1,65*

*Hinweis: Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird empfohlen, die Ergebnisse des Kappa/Lambda-Verhältnisses anhand eines modifizierten Referenzbereichs von 0,37–3,1 zu beurteilen.

In den meisten Fällen sind Leichtketten, die von den Myelomzellen gebildet werden, ausschließlich Kappa oder Lambda, abhängig vom Typ des Myeloms. Auf diese Weise wird der Spiegel der freien Kappa-Leichtketten im Blut steigen, wenn die Myelomzellen Kappa-Leichtketten erzeugen. Wenn die Myelomzellen dagegen Lambda-Leichtketten produzieren, wird der Spiegel der freien Lambda-Leichtketten im Blut steigen. Ihr Arzt wird die Resultate des Freelite-Assays zusammen mit anderen klinischen Befunden zu beurteilen haben, um zu einer endgültigen Interpretation der Resultate zu gelangen.

Das Kappa/Lambda-Verhältnis

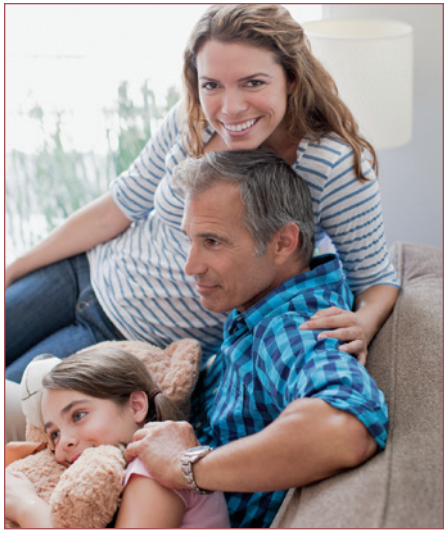
- Das Kappa / Lambda-Freelite-Verhältnis ist ebenso wichtig für die Diagnose und Beobachtung des Myeloms wie die Spiegel der Kappa- und Lambda-Leichtketten.
- Ist die Konzentration einer der beiden freien Leichtketten, Kappa oder Lamda, sehr hoch und die der anderen Leichtkette normal oder niedrig, gilt das Verhältnis als abnorm und zeigt das Vorhandensein eines Myeloms an.
- Wenn die Spiegel von sowohl Kappa- als auch Lambda-Leichtketten erhöht sind, kann das Verhältnis innerhalb des normalen Bereichs liegen, was üblicherweise eine andere Erkrankung anzeigt als ein Myelom – z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion. Wenn die Nieren nicht richtig arbeiten, werden beide Typen Leichtketten im Blut angestaut und nicht durch die Nieren ausgeschieden.
- Es kann auch vorkommen, dass das Kappa-Lambda-Verhältnis abnorm ist, obwohl die Konzentrationen der einzelnen Kappa- und Lambda-Leichtketten jeweils im Normbereich liegen. Dies kann ein Hinweis auf ein Myelom mit niedriger Aktivität sein.
- Ein normales Kappa/Lambda-Verhältnis nach einer Behandlung bedeutet ein besonders gutes Ansprechen und ist Teil der Definition einer **stringenten kompletten Remission**, bei der zudem eine negative Urin-/Serum-IFE und die Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark vorliegen müssen. Die Normalisierung des Kappa/Lambda-Verhältnisses korreliert mit längerdauernden Remissionen.

Wie der Freelite-Assay zur Erkennung und Überwachung des multiplen Myelom eingesetzt werden kann

Die Konzentrationsänderung der freien Leichtketten ist bei fast allen Myelom-Patienten für die Verlaufsbewertung der Erkrankung nützlich, nicht nur bei denen mit Leichtketten-Myelom (Bence-Jones) oder nicht-sekretorischer (hyposekretorischer) Erkrankung. Der Freelite-Assay kann bei der Erkennung und Überwachung des Myeloms hilfreich sein, indem er das monoklonale Protein bei verschiedenen Krankheitsbildern quantifiziert.

Multiples Myelom mit intaktem Immunglobulin (IIMM)

Dieses Myelom entspricht etwa 80 % aller Myelome. Hier produzieren die krebsartigen Plasmazellen einen Typ von intaktem Immunglobulin, und in der Mehrzahl der Fälle auch freie Kappa- oder Lamda-Leichtketten. Da freie Leichtketten aufgrund der Filterfunktion der Nieren rasch ausgeschieden werden (innerhalb weniger Stunden), treten



Änderungen als Antwort auf eine Therapie schnell ein. Die Reduktion der Konzentration freier Leichtketten kann folglich ein sehr sensitiver Parameter für ein rasches Ansprechen bei IIMM sein.

Multiples Leichtketten-Myelom (LCMM)

Das multiple Leichtketten-Myelom kommt in 15 %–20 % aller Fälle vor. Hier produzieren die myelomspezifischen Plasmazellen nur Leichtketten. Freelite hat in diesen Fällen eine 100 %ige Sensitivität in der Detektion von Leichtketten bei diesen Patienten. Der Test ist ein besserer Indikator für die minimalen Resterkrankung und Veränderungen der Erkrankungsaktivität als Messungen im Urin, welche von der Nierenfunktion beeinflusst werden. Der Freelite-Assay ist aufgrund seiner hohen Sensititvität auch zur Überwachung von LCMM-Patienten besser geeignet, da diese zum Teil nur geringe Mengen an M-Protein produzieren, welche mit anderen Serum- oder Urintests nicht nachgewiesen werden können.

Nicht-sekretorisches und oligosekretorisches Myelom

Manche Myelom-Plasmazellen bilden nur sehr wenig oder kein M-Protein. Wird kein M-Protein gebildet, wird dies als nicht-sekretorisches Myelom bezeichnet. Stellen die Myelom-Plasmazellen eine sehr geringe Menge an M-Protein her, nennt man die Krankheit oligosekretorisches Myelom (**hyposekretorisches**). Diese Arten von Myelom machen nur einen sehr geringen Anteil aller Myelome aus. Ungefähr bei 70 % bis 80 % aller Patienten mit M-Protein in einer Konzentration, die für eine Erfassung durch andere Methoden zu niedrig ist, wird mit dem Freelite-Assay messbares M-Protein nachgewiesen.

Freelite im Rezidiv

Die Sensitivität der Freie-Leichtketten-Assays zum Zeitpunkt eines Rezidivs ist ebenfalls sehr wichtig. In den meisten Fällen werden auch bei geringer Krankheitsaktivität als Teil eines Rezidivs messbare Mengen freier Leichtketten produziert. Der Spiegel freier Kappa- oder Lambda-Leichtketten im Serum kann daher je nach Typ des Myeloms ansteigen, noch bevor ein Anstieg des IgG und IgA

oder anderer Immunglobuline mittels SPEP oder IFE nachgewiesen werden kann. Auch andere Tests wie die Knochenmarkbiopsie und Bildgebungsverfahren wie FDG-PET- und FDG-CT-Untersuchungen sind hilfreich beim Aufspüren geringer Krankheitsaktivität.

Leichtketten-Escape (LCE)

Im Rezidiv kann sich das Muster der Immunglobulinproduktion verändern. Plasmazellen, welche sowohl intakte Immunglobuline als auch freie Leichtketten produzieren, können sich beispielsweise so verändern, dass nur noch freie Leichtketten produziert werden, oder ein Plasmazellklon, der intaktes Immunglobulin gebildet hat, kann im Rahmen der Therapie eradiziert worden sein, während ein kleiner Unterklon, der nur zur Produktion von freien Leichtketten befähigt war, überlebt und sich vermehrt haben kann. Diese Situation wird „Leichtketten-Escape" (LCE) genannt. Die sensitivste Methode, dies bei einem Rezidiv möglichst früh zu detektieren, ist eine Messung im Blut mit dem Freelite-Assay.

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Patienten die mit einem MGUS diagnostiziert worden sind, haben Veränderungen der Blutwerte, die an ein Myelom denken lassen, allerdings keine aktive Erkrankung und somit auch keine Indikation zur Behandlung. Zum Beispiel finden sich erhöhte Werte von Immunglobulin und/oder freien Leichtketten und/oder Plasmazellen. Diese können entsprechend dem Risiko, eine aktive Krankheit zu entwickeln, einer Risikostratifizierung unterzogen werden. Eine Studie der Mayo Clinic zeigte, dass Patienten mit MGUS und abnormem Freie-Leichtketten-Verhältnis vermehrt dazu neigen, ein aktives Myelom (oder eine verwandte Erkrankung) zu entwickeln.

Schwelendes Multiples Myelom (SMM) oder Asymptomatisches Multiples Myelom

Patienten mit SMM haben höhere Konzentrationen an Immunglobulinen und/oder freien Leichtketten und/oder Plasmazellen im Blut als Patienten mit MGUS. Sie haben jedoch noch keine aktive Erkrankung und weisen noch keine dauerhaften Schädigungen der Knochen, Nieren oder roten Blutkörperchen auf. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, eine aktive Erkrankung zu entwickeln, sehr viel größer als bei Patienten mit MGUS. SMM-Patienten sollten in regelmäßigen Intervallen kontrolliert werden und mit ihrem Arzt besprechen, wie oft sie auf eine aktive Erkrankung hin untersucht werden sollten, denn bei einem kleinen Prozentsatz der SMM-Patienten besteht ein hohes Risiko, dass sich ihre Erkrankung zu einem aktiven Myelom weiterentwickelt. Diese Patienten, die ein Verhältnis freier Leichtketten ≥ 100 oder ≤ 0,01, ≥ 60 % Plasmazellen im Knochenmark oder im MRT mehr als eine fokale Läsion aufweisen, werden inzwischen von der *International Myeloma Working Group* (IMWG) als Patienten mit aktivem Myelom eingestuft, da bei ihnen ein mehr als 80 %iges Risiko für eine Progression zu einem aktiven Myelom innerhalb der nächsten zwei Jahre besteht (Rajkumar et al., *The Lancet,* Vol. 15, Nr. 12, November 2014). In klinischen Studien wird nun ermittelt, ob „Hochrisiko"-SMM-Patienten von einer Therapie vor Auftreten von Symptomen einer aktiven Erkrankung profitieren können.

AL-Amyloidose

Leichtketten (AL)-Amyloidose ist eine Erkrankung, die auftritt, wenn die freien Leichtketten in einem charakteristischen „Beta-pleating"-Muster (ß-Faltblattstruktur) angeordnet sind und sich als unlösliche fibrilläre Amyloid-Aggregate in den Nieren, dem Herzen, der Leber, der Zunge bzw. den peripheren Nerven ablagern. Seit 2004 wird für die Diagnose und Beobachtung von AL-Amyloidose die Messung von freien Leichtketten im Serum empfohlen.

Teilnahme an klinischen Studien

Klinische Studien sind der einzige Weg, um neue Medikamente verfügbar zu machen und um Möglichkeiten der Heilung zu erforschen. Patienten mit einem Myelom können an klinischen Studien teilnehmen und so helfen die Sicherheit und die Wirksamkeit einer neuen Behandlung zu erproben. Damit ein Patient mit einem Myelom geeignet ist, an einer Studie teilzunehmen, muss es eine Möglichkeit geben, seinen M-Protein-Spiegel im Blut oder im Urin zu bestimmen. Patienten mit hyposekretorischer Erkrankung wurden üblicherweise von klinischen Studien ausgeschlossen, weil es keine Methode gab, ihren M-Protein-Spiegel zu messen. Mit der Verfügbarkeit des Freelite-Assays kann der M-Protein-Spiegel bei der Mehrzahl dieser Patienten im Blut oder im Urin kontrolliert werden. Daher haben Patienten mit hyposekretorischer Erkrankung jetzt vermehrt Möglichkeiten, an klinischen Studien teilzunehmen.

Freelite-Konzentrationen und die Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung, einschließlich einer stringenten kompletten Remission

Eines der Ziele der Myelombehandlung ist es, die Konzentration des M-Proteins so weit wie möglich zu senken und im Idealfall komplett zu eliminieren. Zur Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung können die mit dem Freelite-Assay bestimmten Konzentrationen an freien Leichtketten im Serum auf die gleiche Weise verwendet werden wie die Messungen des monoklonalen Proteins, wobei die freien Leichtketten in den ersten Wochen der Behandlung häufiger bestimmt werden können.

Mit Einführung neuerer und sensitiverer Labormethoden wie der Durchflusszytometrie oder der Genom-Sequenzanalyse können sehr geringe Mengen an Myelomzellen in dem Biopsiematerial aus dem Knochenmark nachgewiesen werden. Sind noch geringe Mengen an Myelomzellen vorhanden, bezeichnet man dies als „minimale Resterkrankung" (Minimal Residual Disease, MRD). Ein Test auf MRD sollte nach Möglichkeit aber erst dann durchgeführt werden, wenn mit anderen Labormethoden zum M-Protein-Nachweis (z. B. SPEP, Freelite, Hevylite) keine Erkrankung mehr nachweisbar ist. In Tabelle 2 sind die Kriterien zur Bewertung des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung aufgelistet, einschließlich stringenter kompletter Remission und Bestimmung der minimalen Resterkrankung. Falls sich das Verhältnis der freien Leichtketten nach der Behandlung normalisiert, ist dies ein sehr guter und sensitiver Hinweis darauf, dass die Behandlung sehr erfolgreich war; außerdem bedeutet es, dass die Konzentration an Leichtketten-Paraprotein so stark wie möglich vermindert wurde.

Die Normalisierung des Freelite-Verhältnisses infolge der Behandlung ist Teil einer stringenten kompletten Remission. In den aktualisierten IMWG-Konsensus-Leitlinien zur Bewertung einer **minimalen Resterkrankung (MRD**) wird eine stringente komplette Remission (sCR) wie folgt definiert:

- Negative Immunfixation (IFE) des Serums und Urins
- Verschwinden aller Weichgewebe-**Plasmazytome**
- < 5 % Plasmazellen in Knochenmarksaspiraten,
- **Kein immunhistochemischer Nachweis** klonaler Zellen im Knochenmark (κ/λ-Verhältnis ≤ 4:1 bzw. ≥ 1:2 bei κ- bzw. λ-Patienten nach Zählung von ≥ 100 Plasmazellen) oder kein Nachweis mittels 2- bis 4-Farb-Durchflusszytometrie in Knochenmarksaspiraten, und
- Normales Freie-Leichtketten-Verhältnis

Zusammenfassend bietet der Freelite-Assay einige Vorteile für die Diagnose und die Verlaufskontrolle der Erkrankung:

- Das Einbeziehen des Freelite-Assays kann die Sensitivität eines Screening-Protokolls zur Entdeckung und Diagnose eines Myeloms verbessern.
- Der Freelite-Assay kann zusammen mit anderen Tests wertvolle Informationen für MGUS- und SMM-Patienten liefern.
- Die Verwendung des Freelite-Assays zur Verlaufskontrolle der Therapie macht ein Ansprechen früher sichtbar als andere Labortests wie z. B. SPEP.
- Die verbesserte Sensitivität des Freelite-Assays gegenüber der IFE erlaubt ein früheres Erkennen eines Myelomrezidivs.
- Der Freelite-Assay wird empfohlen zur Diagnose, Prognose und Beobachtung entsprechend den durch die IMWG publizierten Leitlinien.

Die aktuellen „National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology" empfehlen den Gebrauch polyklonaler Freie-Leichtketten-Serum-Assays (Freelite) für die Diagnose, Prognose und Beobachtung des multiplen Myeloms.

Welche Patienten am meisten vom Freelite-Assay profitieren

- Patienten mit Myelom, die abnorme Freie-Leichtketten-Serum-Resultate bei Beginn der Behandlung haben. Die Beobachtung mittels Freie-Leichtketten-Serum-Assays erlaubt oft eine rasche Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung.
- Patienten mit sehr niedrigem Leichtketten-Spiegel, die durch andere Tests wie SPEP, UPEP und IFE nicht erfasst werden. In der Regel handelt es sich hier um ein nicht-sekretorisches (auch bezeichnet als hyposekretorisches, oligosekretorisches oder pauci-sekretorisches) Myelom. Bei geschätzten 70 % der Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom kann mittels des Freelite-Assays der Verlauf der Erkrankung beobachtet werden.
- Patienten mit Ablagerungen der Leichtketten in Form einer AL-Amyloidose. Patienten mit AL-Amyloidose können ein aktives Myelom haben oder auch nicht. Den Leichtketten-Spiegel zu verfolgen ist sehr hilfreich, um den Erkrankungsstatus zu bestimmen.
- Patienten mit Leichtketten-Myelom (Bence Jones-Myelom). Die wichtigsten Vorteile des Freelite-Assays für diese Gruppe sind:
  - Einfachheit eines Bluttests gegenüber einer 24-Stunden-Urinprobe. (Es ist wichtig zu erwähnen, dass eine regelmäßige Untersuchung des 24-Stunden-Urins *nach wie vor empfohlen wird* und erforderlich ist, und zwar sowohl um die Ausscheidung von Leichtketten zu verifizieren als auch um auf Hinweise auf einen Nierenschaden zu überprüfen.)
  - Die viel größere Sensitivität eines Bluttests. (Ein leicht erhöhter Spiegel kann im Blut, aber nicht im Urin erfasst werden.)

Tabelle 2. IMWG-Kriterien für das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung

Subkategorie des Ansprechens	*Ansprechkriterien*[1]
IMWG-MRD-Negativitätskriterien (CR gemäß nachfolgender Definition erforderlich)	
Anhaltend MRD-negativ	Kein MRD-Nachweis im Knochenmark („Next Generation"-Durchflusszytometrie bzw. -Sequenzierung) und mittels weiter unten definierter Bildgebungsverfahren, bestätigt im Abstand von einem Jahr.[2] Nachfolgende Bewertungen können zur weiteren Spezifizierung der Dauer der MRD-Negativität (z. B. MRD negativ nach 5 Jahren usw.) genutzt werden.
Durchflusszytometrie MRD-negativ	Kein Nachweis phänotypisch anormaler klonaler Plasmazellen mittels „Next-Generation"-Durchflusszytometrie[4] in Knochenmarksaspiraten gemäß EuroFlow-SOP für den MRD-Nachweis bei MM (oder validierter gleichwertiger Methode) mit einer Mindestsensitivität von 1 in 10^5 oder mehr kernhaltigen Zellen.
Sequenzierung MRD-negativ	Kein Nachweis klonaler Plasmazellen mittels „Next Generation"-Sequenzierung von Knochenmarksaspiraten, bei denen die Anwesenheit eines Klons definiert ist als weniger als 2 identische Sequenzstücke nach DNA-Sequenzierung von Knochenmarksaspiraten mit der Lymphosight®-Plattform (oder einer gleichwertigen validierten Methode) mit einer Mindestsensitivität von 1 in 10^5 oder mehr kernhaltigen Zellen.[5]
Bildgebende Diagnostik MRD-negativ	• MRD-negativ gemäß „Next-Generation"-Durchflusszytometrie oder -Sequenzierung **PLUS** • Verschwinden aller Bereiche mit erhöhter Tracer-Aufnahme, die zu Beginn (Baseline-Zeitpunkt) bzw. bei einer früheren PET/CT sichtbar waren.[3]
Standard-IMWG-Ansprechkriterien[6]	
Stringente komplette Remission (sCr)	• Komplette Remission wie unten definiert PLUS • Normales FLC-Verhältnis[10] UND • Kein Nachweis von klonalen Zellen in Knochenmarksbiopsien mittels Immunhistochemie (κ/λ-Verhältnis ≤ 4:1 bzw. ≥ 1:2 bei κ-bzw. λ-Patienten nach Zählung von ≥ 100 Plasmazellen)[7] oder kein Nachweis mittels 2- bis 4-Farb-Durchflusszytometrie in Knochenmarksaspiraten.
Komplette Remission (CR)	• Immunfixation im Serum und Urin negativ UND • Verschwinden aller Weichgewebe-Plasmozytome UND • < 5 % Plasmazellen in Knochenmarksaspiraten (falls ein zellulärer MRD-Nachweis durchgeführt werden soll, sollte dafür das erste Knochenmarksaspirat verwendet werden; eine morphologische Bewertung ist nicht vorgeschrieben).
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	• M-Protein-Nachweis im Serum und Urin mittels Immunfixation, aber nicht durch Elektrophorese ODER • ≥ 90 %ige Abnahme des M-Proteins im Serum PLUS • M-Protein-Konzentration im Urin < 100 mg pro 24 Stunden.

Partielles Ansprechen (PR)	• Reduktion des M-Proteins im Serum um ≥ 50 % und im 24-Stunden-Urin um ≥ 90 % oder auf < 200 mg pro 24 Stunden.
	  • Ist eine Messung des M-Proteins im Serum und Urin nicht möglich, ist anstelle der M-Protein-Kriterien eine Abnahme der Differenz zwischen der beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Konzentration (dFLC) um ≥ 50 % erforderlich.
	  • Ist die M-Protein-Konzentration weder im Serum noch im Urin bestimmbar und auch die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum nicht durchführbar, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen um ≥ 50 % erforderlich, vorausgesetzt, der Anteil an Plasmazellen im Knochenmark betrug bei Baseline ≥ 30 %.
	• Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien ist, sofern bei Baseline vorhanden, eine Reduktion der Größe der Weichgewebe-Plasmozytome um ≥ 50 % erforderlich.

Minimales Ansprechen (MR)	• Abnahme des M-Proteins im Serum um ≥ 25 % aber ≤ 49 % sowie im 24-Stunden-Urin um 50 %–89 %. • Zusätzlich zu den oben genannten Kriterien ist, sofern bei Baseline vorhanden, eine Reduktion der Größe der Weichgewebe-Plasmazytome um ≥ 50 % erforderlich.
Standard-IMWG-Ansprechkriterien	
Stabile Erkrankung (SD)	(Nicht als Indikator für das Ansprechen empfohlen. Die Stabilität der Erkrankung wird am besten durch Angabe der geschätzten Zeit bis zur Progression angegeben.) Kein Erfüllen der Kriterien für CR, VGPR, PR, MR oder Krankheitsprogression (PD).

Progressive Erkrankung (PD) [8,9]	Erfüllung von mindestens einem der nachstehenden Kriterien:
	• Zunahme von einem oder mehrerer Werte um 25 % in Bezug auf den Wert zum Zeitpunkt des besten Ansprechens:
	  • M-Protein im Serum (absolute Zunahme muss ≥ 0,5 g/dl betragen)
	  • M-Protein-Zunahme im Serum ≥ 1 g/dl, falls die niedrigste M-Komponent ≥ 5 g/dl betrug
	  • M-Protein im Urin (absolute Zunahme muss ≥ 200 mg/24 h betragen)
	  • Bei Patienten ohne messbare M-Protein-Konzentration im Serum und Urin: Bestimmung der Differenz zwischen der beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Konzentration (absolute Zunahme muss > 10 mg/dl betragen)
	  • Bei Patienten ohne messbare Konzentrationen an M-Protein im Serum und Urin und ohne messbare Konzentrationen an beteiligten freien Leichtketten ist der Anteil an Plasmazellen im Knochenmark unabhängig vom Baseline-Status (absolute prozentuale Zunahme muss ≥ 10 % betragen)
	• Neuauftreten einer oder mehrerer Läsionen, ≥ 50 % Zunahme vom Tiefstpunkt der Summe der jeweils größten waagerecht und des dazu größten senkrecht verlaufenden Durchmessers bei mehr als einer Läsion oder ≥ 50 % Zunahme beim längsten Durchmesser einer früheren Läsion mit > 1 cm in der Kurzachse.
	• ≥ 50 %ige Zunahme zirkulierender Plasmazellen (Minimum 200/mcl)

Klinisches Rezidiv	Ein klinisches Rezidiv erfordert die Erfüllung von mindestens einem der nachstehenden Kriterien: Direkte Indikatoren für eine zunehmende Erkrankung und/oder Endorganschäden (CRAB-Kriterien), deren Ursache direkt auf die Proliferation klonaner Plasmazellen zurückzuführen ist. Dies geht nicht in die Berechnung der Zeit bis zur Progression der Krankheit oder des progressionsfreies Überleben ein, wird aber als etwas gelistet, das optional verwendet bzw. in der klinischen Praxis herangezogen werden kann. • Entwicklung von neuen Weichgewebe-Plasmozytomen oder Knochenläsionen • Ein eindeutiges Wachstum des Plasmozytoms oder der Knochenläsion(en) ist definiert als 50 %ige Zunahme (mind. 1 cm) in aufeinanderfolgenden Bestimmungen der Summe der jeweils größten waagerecht und dazu größten senkrecht verlaufenden Durchmesser der messbaren Läsionen • Hyperkalzämie (≥ 11,5 mg/dl) • Therapieunabhängige Abnahme des Hämoglobinwerts um ≥ 2 g/dl • Anstieg des Serumkreatininwerts um mind 2 mg/dl • Hyperviskosität aufgrund von Paraproteinen im Serum
Rezidiv aus der kompletten Remission (nur bei Endpunkt "krankheitsfreies Überleben" [DFS])	Erfüllung von mindestens einem der nachstehenden Kriterien: • Wiederauftreten von M-Protein im Serum oder Urin; Nachweis durch Immunfixation oder Elektrophorese • Entwicklung von ≥ 5 % Plasmazellen im Knochenmark • Auftreten eines beliebigen anderen Anzeichens für eine Progression (z. B. neue Plasmozytome, lytische Knochenläsionen oder Hyperkalzämie, s. u.)
Rezidiv aus MRD negativ (nur bei Endpunkt DFS)	Erfüllung von mindestens einem der nachstehenden Kriterien: • Verlust des MRD-negativen Status (Nachweis klonaler Plasmazellen mittels "Next Generation"-Durchflusszytometrie oder -Sequenzierung, oder positiver Rezidiv-Nachweis mittels bildgebendem Verfahren • Wiederauftreten von M-Protein im Serum oder Urin mittels Nachweis durch Immunfixation oder Elektrophorese • Entwicklung von ≥ 5 % Plasmazellen im Knochenmark • Auftreten eines beliebigen anderen Anzeichens für eine Progression (z. B. neue Plasmozytome, lytische Knochenläsionen oder Hyperkalzämie)

Fortsetzung Tabelle 2 auf nächster Seite

Abkürzungen: MRD, minimale Resterkrankung; CR, komplette Remission; FLC, freie Leichtkette; PR, partielles Ansprechen; SD, stabile Erkrankung; sCR, stringente komplette Remission; VGPR, sehr gutes teilweises Ansprechen.

Fußnoten zu Tabelle 2.

1. Alle Kategorien eines Ansprechens benötigen zwei aufeinander folgende Beurteilungen vor Einleitung jeder neuen Therapie; bei MRD sind zwar keine zwei aufeinander folgende Beurteilungen erforderlich, aber Informationen zum Status werden nach jeder Behandlungsstufe empfohlen (d. h. nach Einleitung, HDT/ASCT, Konsolidierung, Erhaltung). MRD-Untersuchungen sollten nur eingeleitet werden, wenn zu diesem Zeitpunkt eine CR vermutet wird. Erste Hinweise aus Studien lassen vermuten, dass eine MRD-Testung von Knochenmarksaspiraten mittels Durchflusszytometrie nur dann durchgeführt werden sollte, wenn sich die in den Freelite- und Hevylite-Assays erzielten Werte normalisiert haben. Um sicherzustellen, dass das Knochenmark Zeit genug hatte, den negativen Status wiederzugeben, sollten frühestens zwei Monate nach Erreichen einer CR Knochenmarksproben entnommen werden. Alle Kategorien des Ansprechens und MRD benötigen den Nachweis, dass keine fortschreitende oder neue Knochenläsionen vorliegen, falls radiologische Untersuchungen durchgeführt wurden. Allerdings werden die radiologischen Untersuchungen nicht zur Erfüllung dieser Anforderungen benötigt, ausgenommen bei Bedarf einer FDG-PET, falls bei anderen Bildgebungsverfahren ein negativer MRD-Status gefunden wird.
2. Bei Vorliegen einer anhaltenden negativen MRD sollte die verwendete Methode angegeben werden (z. B. MRD-Nachweis nachhaltig negativ mittels Durchflusszytometrie oder mittels Sequenzierung).
3. Die von Zamagni et al. verwendeten Kriterien, sind bislang die Einzigen, die einen prognostischen Wert der PET/CT bei MRD zeigen.[106] Bildgebungsverfahren sollten durchgeführt werden, sobald in der MFC oder NGS der Status MRD negativ ermittelt wurde.
4. Die Durchflusszytometrie sollte den NGF (Next Generation-Durchflusszytometrie)-Richtlinien entsprechen.[29] Die umfangreich validierte Referenz-NGF-Methode nutzt ein 8-Farben/2-Röhrchen-Durchflusszytometer. Der 2-Röhren-Ansatz verbessert aufgrund der größeren Anzahl an erfassten Zellen die Zuverlässigkeit, Einheitlichkeit und Sensitivität. Die 8-Farben-Technologie ist weltweit verfügbar und die NGF-Methode bereits in vielen Laboren, die mit Durchflusszytometrie arbeiten, etabliert. Die vollständige 8-Farben-Methode ist bei Verwendung lyophilisierter Antikörpermischungen, die die Fehlerrate senken und zeit- und kostensparend sind, besonders effizient. Es wird empfohlen, 5 Mio. Zellen auszuwerten. Die verwendete Durchflusszytometrie-Methode sollte eine Sensitivität von mind. 1 in 10^5 beim Nachweis von Plasmazellen aufweisen.
5. Für die DNA-Sequenzierung von Knochenmarksaspiraten sollte ein Test vergleichbar dem Lymphosight® (Sequenta) verwendet werden, da dies der bislang einzig validierte ist.
6. Aus „International uniform response criteria for multiple myeloma." Durie BG, et al. *Leukemia.* 2006 Sept.;20(9):1467-73. „Minor response definition and clarifications" von Rajkumar SV et al. „Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1", *Blood,* 05. Mai 2011;117(18):4691-5. Zur CR- und VGPR-Einstufung von Patienten, bei denen die Erkrankung nur durch Messung der FLC-Konzentrationen im Serum nachweisbar ist: Zusätzlich zu den oben genannten CR-Kriterien weist bei solchen Patienten ein normales FLC-Verhältnis von 0,26 bis 1,65 auf eine CR hin. Eine VGPR liegt bei einer ≥ 90 %igen Abnahme in der Differenz zwischen beteiligten und nicht-beteiligten FLC-Konzentrationen vor. Alle Ansprechkategorien erfordern zwei aufeinanderfolgende Beurteilungen, die grundsätzlich vor Einleitung einer neuen Therapie erfolgen müssen; falls eine radiologische Untersuchung durchgeführt wurde, erfordern alle Kategorien den Nachweis, dass kein neues Plasmozytom oder neue Knochenläsionen entstanden sind, bzw. vorhandene Knochenläsionen nicht größer geworden sind. Allerdings werden radiologische Untersuchungen für die Erfüllung dieser Anforderungen nicht benötigt. Beurteilungen des Knochenmarks müssen nicht bestätigt werden. Jede Kategorie, mit Ausnahme der stabilen Erkrankung, gelten als unbestätigt, bis der Bestätigungstest durchgeführt wurde. Das Datum des initialen Tests gilt als das Ansprechdatum für die Auswertung der zeitabhängigen Ergebnisse wie beispielsweise der Dauer des Ansprechens.
7. Vorhandensein/Abwesenheit klonaler Zellen bei immunhistochemischen Untersuchungen basiert auf dem κ/λ-Verhältnis. Zur Feststellung eines abnormen κ/λ-Verhältnisses müssen mind. 100 Plasmazellen analysiert werden. Ein abnormes Verhältnis, dass das Vorhandensein eines abnormen Klons wiederspiegelt, beträgt κ/λ > 4:1 oder < 1:2.
8. Bei einem zuvor CR-klassifizierten Patienten wird eine positive Immunfixation allein nicht als Progression angesehen. Zur Berechnung der Zeit bis zur Progression und des progressionsfreien Überlebens sollten CR-Patienten und MRD-negative Patienten nach den oben genannten Kriterien für eine progressive Erkrankung (PD) beurteilt werden. Kriterien für ein Rezidiv aus einer CR oder MRD werden nur zur Berechnung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) verwendet.
9. Wird ein Wert vom Arzt als falsch bewertet (z.B. ein möglicher Laborfehler), wird dieser Wert bei der Berechnung des niedrigsten Werts nicht berücksichtigt.
10. Alle Empfehlungen zur Verwendung der freien Leichtketten-Konzentration im Serum oder das FLC-Verhältnis in der Klinik basieren auf Ergebnissen, die mit den Freelite-Assays erhalten wurden. Dejoie et al. haben kürzlich in einer Arbeit (*Haematologica,* Vorabdruck 3. Dezember 2015) Freelite und UPEP zum Nachweis der freien Leichtketten miteinander verglichen und die höhere Sensitivität des Freelite-Assays gegenüber der UPEP zur Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung nachgewiesen.

Was ist der Hevylite-Assay?

Hevylite (HLC) ist ein neuer Serumtest zum Nachweis der schwer- und leichtkettenspezifischen Immunglobuline und deren Isotypen (IgG kappa und IgG lambda, IgA Kappa etc.). Er ist der einzige automatisierte von der US-Arzneimittelbehörde FDA (US Food and Drug Administration) zugelassene Immunoassay zur Überwachung von IgG- und IgA-Myelomen. Gemäß der FDA-Zulassung liefert der Hevylite-Assay im Kontext mit anderen klinischen und Labor-Befunden für diagnostizierte Myelome wertvolle Informationen.

Das M-Protein kann sich entweder aus einer einzigen Immunglobulin-Schwerkette (IgG, IgA, IgD, IgE, oder IgM), nur einer freien Leichtkette (freies Kappa oder Lambda) oder, wie in den meisten Fällen, aus einer Schwerkette verbunden mit einer freien Leichtkette (IgG Kappa, IgG Lambda; IgA Kappa, IgA Lambda usw.) zusammensetzen; siehe Tabelle 1. Im Gegensatz zum Freelite-Assay – der freie Leichtketten quantifiziert und sich dadurch als besonders hilfreich erwiesen hat, Patienten mit Leichtkettenkrankheit, hyposekretorischer Erkrankung und Amyloidose zu detektieren – quantifiziert der Hevylite-Assay intakte Immunglobuline mit einer Spezifität für die gebundene freie Leichtkette (z.B. IgG Kappa oder IgA Lambda).

Was ist das Hevylite-Verhältnis?

Der Hevylite-Assay erkennt die Bindung zwischen einer spezifischen schweren Kette mit einer spezifischen leichten Kette in einem intakten Immunglobulin. Er kann zwischen den „beteiligten" (monoklonalen) Proteinen – den vom Myelom produzierten leichtkettenspezifischen Immunglobulinen (als iHLC bezeichnet) – und den „unbeteiligten" Immunglobulinen – d.h. normal oder polyklonal (also nicht monoklonal; als uHLC bezeichnet) – unterscheiden, die den gleichen Schwerketten-Isotyp haben, aber an eine andere leichte Kette binden. Als Beispiel hierzu: bei einem Patienten mit monoklonalem IgG-Lambda-Protein (als „beteiligtes" leichtkettenspezifisches Immunglobulin) ist das IgG-Kappa-Protein der normale oder „unbeteiligte" Isotyp. In diesem Fall müsste die Messung von Hevylite IgG Lambda (iHLC) und IgG Kappa (uHLC) angefordert werden. Vergleichbar würde für einen Patienten mit IgA-Lambda-Myelom, Hevylite IgA-Lambda und IgA-Kappa angefordert werden.

Der HLC-Assay erlaubt nicht nur die Bestimmung der uHLC- und uHLC-Konzentration, sondern ermöglicht auch die Berechnung des Verhältnisses zwischen den beteiligten (iHLC) und unbeteiligten (uHLC) Immunglobulin-Proteinen (HLC-Verhältnis). Die HLC-Verhältnis ist ein Maß für die Klonalität. Der Hevylite-Assay ist genau wie der Freelite-Assay ein automatisierter sensitiver Assay, mit dem auch sehr geringe Konzentrationen an monoklonalen Immunglobulinen im Blut zuverlässig und exakt nachgewiesen werden können. Die mit Hevylite erzielten Werte sind zur Beurteilung der Myelom-Aktivität wichtig, da sie nicht nur die Menge an monoklonalem Protein (iHLC) anzeigen, sondern auch die Menge an normalem unbeteiligtem Immunglobulin. Ist die uHCL niedriger als der Normwert, zeigt dies das Ausmaß an, in dem die Produktion intakter Immunglobuline durch das Myelom unterdrückt wird.

Wie unterscheidet sich der Hevylite-Assay von SPEP?

Für Patienten mit IgA-Kappa- oder IgA-Lambda-Myelom ist der Standard Serum Elektrophorese (SPEP)-Test keine besonders verlässliche Untersuchung. Alternativ bietet der Hevylite-Assay eine effektive Methode zur Quantifizierung des M-Proteins bei diesen IgA-Patienten.

Der Hevylite-Assay und die Erkennung auf Rezidive

Mit dem Hevylite-Assay können Rezidive wesentlich früher erkannt werden als mit den meisten anderen derzeit verfügbaren Methoden. Zeigt das Testergebnis bei einem Patienten kein normales HLC-Verhältnis an, deutet dies darauf hin, dass die Myelomzellen erneut monoklonales Protein produzieren. Da der Hevylite-Assay sehr sensitiv ist, kann er ein Rezidiv bereits anzeigen, bevor dies mittels SPEP oder IFE möglich ist.

Der Hevylite-Assay und die Erfassung von Resterkrankungen

Aufgrund seiner hohen Sensitivität kann der Hevylite-Assay selbst bei Patienten, die mit anderen Methoden als komplett ansprechend (CR) oder stringent komplett ansprechend (sCR) eingestuft werden, auf eine noch vorhandene minimale Resterkrankung (MRD) hinweisen.

Liegt die Konzentration der uHCLs unterhalb des Normbereichs, ist dies ein Hinweis darauf, dass noch genügend Myelomzellen vorhanden sind, um gesunde Immunsystem-Zellen zu unterdrücken, selbst, wenn die Menge an monoklonalem Protein (iHCL) innerhalb des Normbereichs liegt. Erste Studienergebnisse lassen vermuten, dass als CR oder sCR eingestufte Patienten, deren Knochenmark im Rahmen von klinischen Studien hinsichtlich einer MRD beurteilt werden soll, zuerst mit den Freelite- und Hevylite-Assays untersucht werden sollten. Falls diese sensitiven Tests abnorme Freelite und/oder Hevylite-Verhältnisse zeigen, ist der Patient nicht für eine MRD-Untersuchung geeignet und demzufolge sollte eine Knochenmarksbiopsie hinausgezögert werden, bis diese Verhältnisse sich normalisiert haben. Eine Knochenmarksbiopsie sollte frühestens etwa zwei Monate nach Erreichen einer kompletten Remisssion durchgeführt werden, um dem Knochenmark genügend Zeit zu geben, den negativen Status widerzuspiegeln.

Was sind normale Hevylite Konzentrationen?

In Tabelle 3 sind zur Orientierung allgemeine Richtwerte für die Hevylite-Normbereiche zur Orientierung angegeben. Jedes Labor sollte seine Normbereiche individuell festlegen.

Tabelle 3. **Richtwerte für HLC**

HLC	*Werte*
IgG Kappa (g/L)	4,03–9,78
IgG Lambda (g/L)	1,97–5,71
IgG Kappa-/IgG Lambda-Verhältnis	0,98–2,75
IgA Kappa (g/L)	0,48–2,82
IgA Lambda (g/L)	0,36–1,98
IgA Kappa-/IgA Lambda-Verhältnis	0,80–2,04

Können Freelite und Hevylite gemeinsam angewandt werden?

Ein Patient kann mehrere abnormale Plasmazellen /Klone aufweisen, die unterschiedliche *monoklonale Proteine/ Immunglobuline* produzieren *können, wie* intakte Immunglobuline, freie Leichtketten oder beides. Da der Freie-Leichtketten-Assay und der *Hevylite*-Assay unabhängige Biomarker für die Krankheitsaktivität sind, ist es wichtig, Patienten mit beiden Testverfahren zu beobachten. Zusammen angewandt, liefern beide Tests unter Berücksichtigung der Heterogenität der Klone im Myelom eines einzelnen Patienten ergänzende Informationen.

Schlussbemerkungen

Die Krebsdiagnose selbst können Sie nicht beeinflussen, aber durch Aneignung von Wissen über die Erkrankung können Sie besser mit Ärzten und medizinischem Fachpersonal kommunizieren und dies wird einen starken Einfluss darauf haben, wie gut Sie mit Ihrer Krankheit zurecht kommen.

Diese Broschüre soll nicht die Beratung durch Ärzte und Pflegepersonal ersetzen; diese können die Fragen, die Sie zu Ihrem spezifischen Gesundheitsmanagementplan haben, am besten beantworten. Die IMF möchte Sie nur mit Informationen versorgen, die Ihnen bei Gespächen mit Ihrem Arzt und Pflegeteam helfen werden. Um eine effiziente Behandlung, verbunden mit guter Lebensqualität, sicherzustellen, sollten Sie Ihre eigene medizinische Versorgung aktiv mitgestalten.

Wir möchten Sie dazu ermutigen, im Internet unter myeloma.org aktuelle Informationen zu Myelomen abzurufen und die IMF-InfoLine zu kontaktieren, um dort Ihre Myelom-spezifischen Fragen und Sorgen vorzubringen. Auf liebevolle und anteilnehmende Art und Weise beantwortet die IMF-InfoLine Fragen und stellt Anrufern stets aktuelle Informationen zum Myelom zur Verfügung. Die kompetenten Mitarbeiter der IMF-InfoLine sind über die gebührenfreie Hotline unter der Nummer +1 800 452 2873 bzw. +1 818 487 7455 oder per E-Mail unter InfoLine@myeloma.org zu erreichen.

Fachbegriffe und Definitionen

Durchflusszytometrie: Eine Technologie, die zur Zellzählung, Zellsortierung und Biomarker-Erkennung eingesetzt wird. Dabei werden Zellen in einem Flüssigkeitsstrom suspendiert und durch einen Laser geführt.

Elektrophorese: Eine Laboruntersuchung, bei der Serum- (Blut) und Urinmoleküle eines Patienten entsprechend ihrer Größe und elektrischen Ladung aufgetrennt werden. Bei Myelompatienten kann anhand der Elektrophorese von Blut oder Urin sowohl die Menge des Myelomproteins (M-Protein) berechnet als auch die spezifische M-Protein-Art für jeden Patienten identifiziert werden. Die Elektrophorese wird für die Diagnose und zur Überwachung eingesetzt.

Extramedulläres Plasmozytom: Ein Tumor aus monoklonalen Plasmazellen im Weichgewebe außerhalb des Knochenmarks und vom Knochen getrennt.

Hyposekretorisch: Keine oder nur geringe Produktion und M-Protein beim Multiplen Myelom.

Immunassay: Ein Test, der durch die Beobachtung verschiedener Proteine, Hormone und Antikörper zur Untersuchung biologischer Systeme verwendet wird. Immunassays basieren auf der Fähigkeit eines Antikörpers, an eine spezifische Molekülstruktur zu binden. Da Antikörper der spezifischen dreidimensionalen Struktur eines Antigens entsprechend entwickelt werden, sind sie hochspezifisch und binden sich ausschließlich an die jeweilige Struktur. ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay) ist ein häufig verwendeter Test zur Erkennung von Antikörpern im Blut.

Immunfixationselektrophorese (IFE): Ein immunologischer Test, der zur Identifikation von Immunglobulinen und Proteinen verwendet wird. Der Arzt ist bei Myelompatienten in der Lage, den M-Proteintyp (IgG, IgA, Kappa oder Lambda) zu bestimmen. Die empfindlichste Methode zur routinemäßigen Immunfärbung. Dient zur Identifikation des exakten Schwer- und Leichtketten-Typs des M-Proteins.

Immunfluoreszenz: Bei diesem Test wird die Spezifität der Antikörper auf das jeweilige Antigen genutzt, um fluoreszierende Farbstoffe auf spezifische Ziele innerhalb einer Zelle zu richten, um so die Verteilung des Zielmoleküls in der Probe sichtbar machen zu können. Bei der Immunfluoreszenz werden Fluorophore eingesetzt, um die Position von Antikörpern sichtbar zu machen. Ein Fluorophor ist eine fluoreszierende chemische Verbindung, die nach einer Lichtanregung das Licht wieder aussendet. Fluorophore werden als Sonden oder Indikatoren eingesetzt.

Immunglobulin (Ig): Ein Protein, das von Plasmazellen produziert wird und ein wesentlicher Teil des Immunsystems ist. Immunglobuline binden an fremde Substanzen (Antigene) und tragen zu deren Zerstörung bei. Die Klassen (auch Isotypen genannt) der Immunglobuline sind IgG, IgA, IgD, IgE und IgM. Die Laienbezeichnung für Immunglobulin ist „Antikörper".

Immunhistochemie (IHC): Die Immunhistochemie bezeichnet den Prozess zur Erfassung von Antigenen (z. B. Proteinen) in den Zellen von Gewebematerial. Sie basiert auf dem Prinzip, dass Antikörper spezifisch an Antigene im Gewebe binden. Die immunhistochemische Färbung wird zur Diagnose abnormer Zellen, wie z. B. den Zellen in bösartigen Tumoren, weitläufig eingesetzt.

Knochenmark: Das weiche, schwammige Gewebe im Inneren des Knochens. Hier werden weiße und rote Blutkörperchen sowie Blutplättchen produziert. Hierbei handelt es sich um das Gewebe, in dem sich abnorme Plasmazellen bilden und so zum Myelom führen.

Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS): Eine Kategorie einer Plasmazellerkrankung, die durch eine vergleichsweise niedrige Konzentration an monoklonalem Protein im Blut und/oder Urin gekennzeichnet ist. Die Plasmazellkonzentration im Knochenmark ist gering (< 10 %). Myelombedingte Symptome (z. B. Anämie, Nierenversagen, Hyperkalzämie und lytische Läsionen) sind nicht vorhanden.

Monoklonales Protein (M-Protein): Ein abnormes Protein, das von Myelomzellen gebildet wird. Eine hohe Konzentration an M-Protein weist darauf hin, dass eine große Anzahl Myelomzellen vorhanden ist.

Multiples Myelom: Eine Krebserkrankung der Plasmazellen im Knochenmark. Entartete Plasmazellen werden als Myelomzellen bezeichnet.

Plasma: Der gelbliche, flüssige Teil des Blutes, der keine Blutkörperchen oder Blutplättchen aber noch alle Gerinnungsfaktoren und Gerinnungshemmer enthält.

Plasmapherese: Der Prozess zur Entfernung bestimmter Proteine aus dem Blut. Die Plasmapherese kann eingesetzt werden, um große Mengen des monoklonalen Myelomproteins aus dem Blut von Myelompatienten zu entfernen.

Plasmazellen: Spezielle weiße Blutkörperchen, die Antikörper (Immunglobuline) produzieren. Das Myelom ist ein Krebs der Plasmazellen. Bösartig entartete Plasmazellen werden als Myelomzellen bezeichnet. Beim Myelom produzieren bösartige Plasmazellen große Mengen eines abnormen Antikörpers, dem die Fähigkeit zur Bekämpfung von Infektionen fehlt. Bei diesem abnormen Antikörper handelt es sich um das monoklonale Protein oder M-Protein, welches als Tumormarker für das Myelom fungiert. Die Plasmazellen können auch andere chemische Stoffe erzeugen, die Organe und Gewebe schädigen können (z. B. Anämie, Nieren- und Nervenschädigung).

Plasmozytom: Siehe „**Extramedulläres Plasmozytom**“ und „**Solitäres Knochenplasmozytom (SPB)**“.

Remission oder Ansprechen: Komplettes oder teilweises Verschwinden der Anzeichen und Symptome der Krebserkrankung. Remission und Ansprechen sind synonyme Begriffe.

- ***Stringente komplette Remission (sCR)*** – Die sCR ist eine CR (gemäß vorstehender Definition) plus ein normales FLC-Verhältnis und Fehlen klonaler Zellen im Knochenmark gemäß Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz.
- ***Komplette Remission (CR)*** – Eine CR liegt dann vor, wenn die Immunfixation im Serum und Urin negativ ist und keine Weichgewebe-Plasmozytome mehr vorhanden sind. Außerdem dürfen höchstens 5 % Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar sein. Eine komplette Remission ist nicht mit einer Heilung gleichzusetzten.
- ***Sehr gute partielle Remission (VGPR)*** – Eine VGPR ist weniger als eine CR. Bei einer VGPR kann das M-Protein im Serum und Urin durch Immunfixation, aber nicht durch Elektrophorese nachgewiesen werden, oder aber es liegt eine Reduktion des Serum-M-Proteins von mindestens 90 % und des Urin-M-Proteins von < 100 mg in 24 Stunden vor.
- ***Partielle Remission (PR)*** – Eine PR ist ein Ansprechen mit einer mindestens 50 %igen Reduktion des M-Proteins und einer Reduktion des M-Proteins im 24-Stunden-Urin um mindestens 90 % (oder auf unter 200 mg in 24 Stunden).

Serum: Der farblose, flüssige Teil des Blutes, der keine Blutzellen und auch keine Gerinnungsfaktoren mehr enthält.

Solitäres Plasmozytom (SPB): Eine abgrenzabre, einzelne Ansammlung an monoklonalen Plasmazellen in einem Knochen. Für die Diagnose SBP müssen eine einzige Knochenläsion, eine Biopsie, auf der die Infiltration mit Plasmazellen zu sehen ist, negative Bildgebungsergebnisse in Bezug auf andere Knochenläsionen, das Fehlen klonaler Plasmazellen in einer stichprobenartig genommenen Knochenmarksprobe (meistens am Becken) und kein Nachweis von Anämie, Hyperkalzämie oder Nierenbeteiligung (welche auf ein systemisches Myelom hinweisen würde) vorliegen.

Der Druck dieser Patienteninformationsbroschüre erfolgte mit freundlicher Unterstützung von The Binding Site.

10 STEPS TO BETTER CARE®

EIN NEUARTIGES INSTRUMENT ZUR INFORMATION ÜBER DIAGNOSE UND THERAPIE

Einer der schwierigsten Aspekte der Diagnose des Multiplen Myeloms ist es, mehr über diese recht komplizierte Krankheit in Erfahrung zu bringen und sie verstehen zu lernen. Von der Diagnose bis zum langfristigen Überleben werden die „10 Steps to Better Care®“ (10 Schritte zur besseren Versorgung) Sie auf Ihrem Weg begleiten:

1. **Erfahren Sie, womit Sie es zu tun haben. Erhalten Sie die korrekte Diagnose.**
2. **Notwendige Untersuchungen.**
3. **Mögliche Erstlinientherapien.**
4. **Unterstützende Behandlung und wie Sie diese erhalten.**
5. **Brauchen Sie eine Transplantation?**
6. **Beurteilen des Therapieansprechens.**
7. **Konsolidierungs- und/oder Erhaltungstherapien.**
8. **Dem Myelom auf der Spur: Kontrolluntersuchungen ohne Geheimnistuerei.**
9. **Rezidiv: Brauchen Sie eine andere Behandlung?**
10. **Neue Studien: Wie man sie finden kann.**

Besuchen Sie uns im Internet unter **10steps.myeloma.org** zum besseren Verständnis der bei Ihnen diagnostizierten Erkrankung, und informieren Sie sich schrittweise über die besten Untersuchungsmethoden, die Behandlungsarten, die unterstützende Behandlung sowie die zur Zeit laufenden klinischen Studien.

Die International Myeloma Foundation (IMF) möchte Sie ermutigen, alle medizinischen Belange ausführlich mit Ihrem Arzt zu besprechen. Die IMF bietet Ihnen das fachliche Rüstzeug, mit dem Sie Ihre Erkrankung besser verstehen und mit ihr umzugehen lernen. Besuchen Sie bei Fragen und Sorgen die IMF-Website auf myeloma.org, oder rufen Sie die von geschultem Personal betreute IMF-InfoLine unter der Telefonnummer +1-818-487-7455 an. Die IMF ist für Sie da.

International Myeloma Foundation®