

Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Haas

**Prognostischer Wert
repetitiver Messungen der freien Serumleichtketten
bei Patienten mit Multiplem Myelom während einer Erstlinienbehandlung mit
Hochdosistherapie und autologer peripherer Blutstammzelltransplantation**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Tim Friemann

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Referent: Prof. Dr. med. Roland Fenk

Korreferent: PD Dr. med. Johannes Stegbauer

Abstract

The predictive value of serum free light chains (sFLC) for patients with Multiple Myeloma (MM) is still unclear. The aim of this study was to evaluate the role of absolute sFLC levels and its dynamic changes as a predictive factor for treatment outcome in patients undergoing high-dose melphalan therapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. Out of 132 patients eligible for this analysis we identified 70 patients with consistently performed sFLC measurements.

In our analysis only extreme sFLC elevation of more than 1000 mg/l during induction therapy ($p=0,005$ before stem cell mobilisation; $p=0,04$ after second cycle of induction therapy) was predictive for a shorter overall survival. Considering the dynamic changes of sFLC during therapy there were counterintuitive findings. The normalisation of sFLC ratio during induction therapy showed a trend towards a decreased event free survival whereas a decrease of less than 50% in sFLC levels had a significant positive influence on the duration of remission. A possible explanation for this observation may be that highly proliferative tumors rapidly respond to therapy but also quickly develop resistance.

In addition we could confirm prior findings that showed a correlation between the sFLC value and the degree of renal impairment ($p=0,03$ at diagnosis; $p=0,01$ before HDT). Furthermore we could demonstrate that disease progression was predictable in 30% of our patients by an increase of sFLC from the plateau phase after HDT in median 75 days before the increase of paraprotein.

In conclusion, sequential measurement of sFLC during therapy has limited prognostic value but is useful for early detection of progressive disease.

Zusammenfassung

Der prognostische Wert der freien Serumleichtketten (sFLC) bei Patienten mit Multiplem Myelom (MM) ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausreichend geklärt. Die vorliegende Arbeit widmet sich der Frage, inwiefern sowohl Absolutwerte der sFLC bei Erstdiagnose (ED) und im Verlauf, als auch dynamische Veränderungen während einer Erstlinientherapie mit Hochdosistherapie (HDT) und anschließender autologer Blutstammzelltransplantation Rückschlüsse auf das Therapieansprechen, das Gesamtüberleben (OS), das ereignisfreie Überleben (EFS) und den Zeitpunkt eines Progresses liefern kann. Diese retrospektive Analyse erfolgte anhand von 132 konsekutiven Patienten von 2004 bis 2008 mit der Erstdiagnose eines MM, die für eine HDT geeignet waren und von denen bei 70 Patienten Daten zu sFLC vorlagen. Die absolute Höhe der sFLC war in unserer Analyse nur bei extrem hohen Werten von über 1000 mg/l während der Induktionstherapie ein Prognosefaktor für das Gesamtüberleben ($p=0,005$ vor Stammzellmobilisierung; $p=0,035$ nach zweitem Induktionszyklus). Hinsichtlich der dynamischen Veränderungen fand sich ein kontraintuitives Ergebnis. Eine Normalisierung des Leichtkettenquotienten während der Induktionstherapie hatte im Trend einen negativen Effekt auf die Dauer der Remission ($p=0,062$), während ein Abfall des sFLC-Level nach erfolgter Induktionstherapie um weniger als die Hälfte mit einer längeren Remissionsdauer assoziiert war ($p=0,037$). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass ein hochproliferativer Tumor schnell anspricht, aber auch schnell Resistenzen entwickelt. Ferner konnten wir vorherige Beschreibungen, nach denen die Dimension der sFLC-Erhöhung bei Erstdiagnose und auch noch zum Zeitpunkt vor Hochdosistherapie einen Einfluss auf das Ausmaß der Nierenfunktionsstörungen hat bestätigen ($p=0,026$ bei ED; $p=0,014$ vor HDT). Auch konnten wir in unserer Analyse belegen, dass durch einen Wiederanstieg der sFLC aus dem Plateau nach erfolgter HDT/aPBSCT der Beginn eines Rezidivs bei 30% der Patienten im Median 75 Tage vor dem Paraproteinanstieg erkannt werden kann. Zusammenfassend konnten wir in unserer Arbeit zeigen, dass die Bestimmung der sFLC nur einen eingeschränkten prognostischen Nutzen hat, eine Bestimmung im Verlauf zur Früherkennung eines Rezidivs aber sinnvoll ist.

Abkürzungsverzeichnis

AL	Leichtkettenamyloid
aPBSCT	autologe periphere Blutstammzelltransplantation
BR	Bestes Ansprechen (best response)
CR	complete response
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
ED	Erstdiagnose
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EFS	event free survival / Ereignisfreies Überleben
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
et al.	et alii (und andere)
FLC	Freie Leichtketten
g	Gramm
GCSF	<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
h	Stunden
HDT	Hochdosistherapie
HLC	heavy-/light-chains
HR	Hazard Ratio
ID1	erster Induktionszyklus
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgH	schwere Immunglobulinkette
IgM	Immunglobulin M
IMiD	<i>immunomodulatory imide drug</i>

IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
ISS	<i>International Staging System</i>
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KMT	Knochenmarktransplantation
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
M3HDT	dreimonatiges Follow-Up nach Hochdosistherapie
M9HDT	neunmonatiges Follow-Up nach Hochdosistherapie
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
MNR	Medizinisch-Neurologisch-Radiologisch
n	Anzahl
OS	overall survival / Gesamtüberleben
p	p-Wert, Signifikanzwert
PASW	<i>Predictive Analysis Software</i>
PD	progressive disease
pGK	p-Wert, für Gesamtkollektiv
pIgH	p-Wert für Patientenkollektiv ohne Leichtkettenmyelome
PR	partial response
qm	Quadratmeter
S&D	Salmon und Durie
sCR	stringent complete response
SD	stable disease
sFLC	Freie Serumleichtketten
sIFE	Serumimmunfixationselektrophorese
SPE	Serumproteinelektrophorese

TPU	totale Proteinausscheidung im Urin
U	Enzymeinheit
uIFE	Urinimmunfixationselektrophorese
UK	United Kingdom
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UPE	Urinproteinelektrophorese
VAD	Vincristin, Adriamycin und Dexamethason
VCD	Vincristin, Cyclophosphamid und Dexamethason
vgPR	very good partial response
vorCYC	vor Cyclophosphamid-Mobilisierungstherapie
vorHDT	vor Hochdosistherapie
vs.	Versus
µl	Mikroliter
µmol	Mikromol

Inhaltsverzeichnis

Abstract

Zusammenfassung

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Das Multiple Myelom	1
1.1.1	Definition und Klinik	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Diagnose, Klassifikation und Staging	2
1.1.4	Therapie und Prognose	5
1.1.5	Remissionskriterien	7
1.2	Multiples Myelom und Freie Immunglobulinleichtketten.....	9
1.2.1	Aufbau Immunglobuline	9
1.2.2	Immunglobulinleichtketten	9
1.2.3	Der Leichtkettenquotient	10
1.2.4	Messung der Freien Serumleichtketten	11
1.2.5	Multiples Myelom und sFLC	11
2	Ziele der Arbeit und Fragestellung	13
2.1	Ziele der Arbeit	13
2.2	Fragestellungen.....	13
3	Patienten, Material und Methoden.....	15
3.1	Erfassung des Patientenkollektivs.....	15
3.2	Datenerhebung.....	15
3.2.1	Sammlung der Daten.....	15
3.2.2	Erhobene Parameter.....	16
3.3	Statistische Analyse	17
4	Ergebnisse.....	18
4.1	Patientenkollektiv	18
4.2	Ergebnisse zu den Analysen der Fragestellungen	22
4.2.1	Fragestellung 1 - Untersuchung der absoluten Höhen der sFLC und des Leichtkettenquotienten	22

4.2.2	Fragestellung 2 - Einfluss der Reduktionsdynamik der sFLC-Werte der führenden Leichtkette auf das OS und EFS	28
4.2.3	Fragestellung 3 – Korrelation zwischen der Reduktion der sFLC und der Reduktion des Paraproteins unter HDT.....	31
4.2.4	Fragestellung 4 – sind die absoluten Höhen der sFLC mit Funktionsstörungen der Niere assoziiert?.....	32
4.2.5	Fragestellung 5 - Ist die absolute Höhe der sFLC zu einem bestimmten Therapiezeitpunkt mit dem Ansprechen vor HDT und der BR im Follow-Up assoziiert?.....	33
4.2.6	Fragestellung 6 - zeigt der Anstieg der sFLC aus dem Plateau nach HDT ein Rezidiv früher an als der Wiederanstieg des Paraproteins?.....	35
4.2.7	Fragestellung 7- welchen Einfluss haben die sFLC auf das OS des Patientenkollektivs ab dem Rezidivzeitpunkt.....	36
5	Diskussion	38
5.1	Patientenkollektiv.....	38
5.2	Freie Serumleichtketten und ihr prognostischer Wert.....	38
5.2.1	Absolute Höhen der freien Leichtketten und ihr Einfluss auf OS und EFS sowie die Remissionsraten - Diskussion der Fragestellungen 1 und 5	38
5.2.2	Dynamik in der Reduktion der sFLC-Werte	41
5.2.3	Korrelation in der Reduktion von sFLC-Werten und Paraprotein	42
5.2.4	Absolute Höhe der sFLC und Nierenfunktionsstörungen	43
5.2.5	Einfluss der absoluten Höhen der sFLC auf die Remissionsraten	44
5.2.6	Bedeutung der sFLC im Rahmen der Rezidiverkennung.....	45
5.3	Freie Serumleichtketten im Kontext des Multiplen Myeloms: Limitationen, Schlussfolgerung und Ausblick.....	46
5.4	Limitationen.....	47
5.5	Schlussfolgerung.....	48
5.6	Ausblick.....	49
6	Literaturverzeichnis	51
6.1	Abbildungsverzeichnis	60
6.2	Tabellenverzeichnis	60

1 Einleitung

1.1 Das Multiple Myelom

1.1.1 Definition und Klinik

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne B-Zell-Erkrankung mit monoklonaler Proliferation atypischer Plasmazellen. Hierbei kommt es zu einer diffusen Infiltration des Knochenmarks mit einhergehender Destruktion der Knochenstruktur, sowie zu einem Anstieg monoklonaler Proteine in Serum und Urin.¹ Die klonale Plasmazellexpansion führt überwiegend zur unkontrollierten Produktion eines vollständigen Immunglobulintyps (IgA, -D, -G, -E, -M). Zum größten Teil handelt es sich hierbei um monoklonale IgG (52%) oder IgA (20%) Immunglobuline, gefolgt von IgD (2%) oder auch IgM (0,5%). Neben der Produktion des vollständigen Immunglobulins werden parallel freie Leichtketten produziert. In anderen Fällen werden ausschließlich Immunglobulinleichtketten vom Typ [κ] (9%) oder Typ [λ] (7%) sezerniert (Leichtkettenmyelom, LC-Myelom), aber auch das Vorliegen eines asekretorischen MM ist möglich.² Die monoklonal produzierte Proteinkomponente wird M- oder Paraprotein (PP) genannt. Findet sich ein solitärer, intramedullär gelegener Plasmazelltumor, bezeichnet man diesen als Plasmozytom.³

Das klinische Erscheinungsbild des MM wird besonders durch das Ausmaß der Knochendestruktion beeinflusst. Osteolytisch bedingte Knochenschmerzen bestehen bei einem Großteil der Patienten bereits vor Diagnosestellung.⁴ Ossäre Läsionen sind häufig vom Auftreten pathologischer Frakturen begleitet, insbesondere im Bereich der Wirbelsäule.⁵ Daneben kommt es durch die Verdrängung der Hämatopoese im Knochenmark und die Bildung von Paraproteinen zu zahlreichen Folgeerscheinungen wie Anämie mit verminderter Belastbarkeit oder Neutropenie mit Infektionen. Durch die Paraproteine können Organe geschädigt werden. Dies führt z.B. zu renalem

Funktionsverlust (Cast-Nephropathie), Leichtketten-Amyloidose mit konsekutiver Funktionseinschränkung der betroffenen Organsysteme und reduzierter Immunkompetenz. Auch das Auftreten von Polyneuropathien oder Hyperviskositätssyndromen sind mögliche Komplikationen.^{4,6}

1.1.2 Epidemiologie

Das MM ist mit einem Anteil von circa 10% aller hämatologischen Neoplasien⁷ im internationalen Vergleich die zweithäufigste Form der malignen Knochenmarkerkrankungen.¹ Weltweit kommt es schätzungsweise zu 86.000 Neuerkrankungen pro Jahr, mit einem Anteil von ca. 0,9% aller tumorassoziierten Todesfälle.⁸ Die höchste Inzidenz zeigt sich in industrialisierten Regionen Europas, Australiens und Amerikas. Die auf Europa bezogene Inzidenzrate des MM liegt altersadjustiert bei etwa 5/100.000 Erkrankungen pro Jahr, mit einer Bevorzugung des männlichen Geschlechts im Verhältnis von 3:2 und einem mittleren Erkrankungsalter von 73 Jahren.⁹ Das mediane Überleben nach konventioneller Therapie beträgt 3 bis 4 Jahre, wohingegen das Überleben nach Hochdosis-Melphalantherapie (HDT) und autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (aPBSCT) über 8 Jahre erreichen kann.¹⁰

1.1.3 Diagnose, Klassifikation und Staging

Die Diagnose eines MM wird unter Heranziehung der Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) gestellt (vgl. Tabelle 1). Hierbei wird das hochmaligne, symptomatische vom langsam-progredienten, indolenten Myelom („*Smoldering Myeloma*“) unterschieden (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 1: Diagnosekriterien symptomatisches MM (2 von 3 erforderlich)

1. Nachweis von >10% Plasmazellen im Knochenmark und/oder histologische Sicherung eines Plasmozytoms
2. Nachweis eines monoklonalen Proteins in Serum und/oder Urin
3. Myelombezogene organische Dysfunktion (eine oder mehr)
 - [C] Hyperkalziämie (Serum-Ca²⁺ > 10,5 mg/l oder obere Grenze der Norm)
 - [R] Renale Funktionsstörung (Serumkreatinin > 2mg/dl)
 - [A] Anämie (Hämoglobingehalt < 10g/dl oder 2g < normal)
 - [B] Knochenveränderungen (Osteolysen, diffuse Osteoporose)

Tabelle 2: Diagnosekriterien indolentes („smoldering“) MM (3 von 3 erforderlich)

1. Nachweis eines monoklonalen Proteins in Serum und/oder Urin
2. Nachweis monoklonaler Plasmazellen in Knochenmark oder Gewebebiopsie
3. Kriterien für MGUS, MM oder solitäres Plasmozytom sind nicht erfüllt

Bei niedrigem Serumspiegel der monoklonalen Proteinkomponente, weniger als 10% Plasmazellen im Knochenmark und dem Fehlen myelombezogener Organdysfunktionen spricht man von einer „monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz“ (MGUS), welche eine Präkanzerose maligner Plasmazelltumoren darstellt. (vgl. Tabelle 3) Zehn Jahre nach Diagnosestellung der MGUS entwickeln etwa 6% der Patienten eine maligne Plasmazellerkrankung, meist in Form eines MM.¹¹

Tabelle 3: Diagnosekriterien Monoklonaler Gammopathie Unbestimmter Signifikanz (MGUS)

1. Niedriger* Spiegel eines monoklonalen Proteins in Serum und/oder Urin
2. Anteil monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark < 10%
3. Keine myelombezogenen organischen Dysfunktionen, Serumkalzium, Hb-Gehalt und Serumkreatinin normwertig, keine nachgewiesenen Knochenläsionen, keine Anzeichen einer Leichtkettenamyloidose

* niedrig ist definiert als: Serum IgG <3,0 g/dl, IgA <2,0 g/dl, Leichtkettenproteinurie <1,0g/24h

Zur Klassifikation des MM und der Ableitung daraus resultierender Behandlungsindikationen dient seit 1975 das klinische Staging-System nach Durie und Salmon.¹² Dieses System findet heute noch breite Verwendung, trägt jedoch im Wesentlichen nur den myelombezogenen Endorganschäden Rechnung, ohne neuere, prognostisch bedeutende Faktoren der individuellen Risikostratifizierung mit einzubeziehen. Ein System, das prognostische Faktoren wie β_2 -Mikroglobulin als Maß für die Tumorlast oder Albumin berücksichtigt und eine risikoadaptierte Therapieplanung ermöglicht, ist die 2005 eingeführte ISS-Klassifikation¹³ (*International Staging System*). Eine vergleichende Gegenüberstellung der beiden Klassifikationssysteme liefert die Tabelle 4.

Tabelle 4: Klassifikationssysteme Multiples Myelom			
Durie & Salmon		ISS	
I	Alle erfüllt: Hämoglobin > 10 g/dl; Serumkalzium normal; maximal eine Osteolyse; IgG < 5 g/dl bzw. IgA < 3 g/dl; Leichtkettenausscheidung im Urin < 4 g/24h	I	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin \geq 35 g/l
II	Weder Stadium I noch III	II	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l Albumin < 35 g/l oder β_2 -Mikroglobulin 3,5 – 5,5 mg/l
III	Eins oder mehr erfüllt: Hämoglobin < 8,5 g/dl; Kalzium > 3,0 mmol/l > 2 Osteolysen; IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl; Leichtkettenausscheidung im Urin > 12 g/24h	III	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l oder β_2 -Mikroglobulin 3,5 – 5,5 mg/l
A	Kreatinin < 2 mg/dl		
B	Kreatinin \geq 2 mg/dl		

Weitere prognostische Hinweise über den Verlauf der Erkrankung liefern zytogenetische Klassifikationen. Die Analyse chromosomaler Aberrationen bildet die derzeit wertvollste Ergänzung zu den beiden oben genannten Staging-Systemen des MM.¹⁴ Insgesamt weist das MM eine große Spanne der individuellen Überlebenszeit erkrankter Patienten auf. Sie schwankt von einigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren¹⁵

1.1.4 Therapie und Prognose

Bis heute ist das MM eine nicht zu kurierende Erkrankung. Die Therapieindikation leitet sich aus den klinischen Stadien der Erkrankung ab (Durie & Salmon, ISS) und verfolgt lebensverlängernde und die Lebensqualität verbessernde Ansätze. Da sich gezeigt hat, dass asymptomatische Patienten nicht signifikant von einer Therapie profitieren,¹⁶ wird diese erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (II oder III) oder bei symptomatischen Patienten eingeleitet (vgl. CRAB-Kriterien, Tabelle 1).

Dem Alter und Allgemeinzustand des Patienten entsprechend werden unterschiedliche Therapieregime gewählt. Patienten unter 65 Jahren erhalten eine myeloablative Hochdosischemotherapie mit Melphalan (HDT) gefolgt von einer autologen peripheren Blutstammzelltransplantation (aPBSCT)¹⁷ und einer sich anschließenden Erhaltungstherapie mit immunmodulatorischen Therapeutika (IMiDs) wie Thalidomid oder Lenalidomid. Patienten mit einem Alter über 65 Jahren oder mit reduziertem Allgemeinzustand profitieren hingegen von einer Melphalan-Prednison Stoßtherapie in Kombination mit Thalidomid oder dem Proteasominhibitor Bortezomib. Wobei letztere Kombination ähnlich gute Remissionsraten erreicht, wie die aPBSCT.¹⁸

1.1.4.1 Hochdosis Melphalan Therapie (HDT) und autologe periphere Blutstammzelltransplantation (aPBSCT)

Die Einführung der aPBSCT im Jahre 1983 durch McElwain und Powles¹⁹ brachte eine deutliche Verbesserung der bis dato etablierten Therapieoptionen. Sie konnte die Ansprechraten auf die Therapien, das ereignisfreie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) der Myelompatienten signifikant verbessern.^{20,21}

Der Melphalan-Hochdosistherapie gehen in der Regel ein bis mehrere Induktionszyklen voraus. Außerhalb klinischer Studien ist das Standardregime der Induktionstherapie eine Bortezomib-haltige Dreierkombination, wie z.B. VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason). Früher wurden reine Chmotherapie-haltige Schemata verwendet, wie z.B. Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (VAD-Schema) oder auch Idarubicin/Dexamethason.²² Während oder im Anschluss an die Induktionstherapie erfolgt

die Sammlung der autologen peripheren Stammzellen, um nach erfolgter HDT das Immunsystem zu rekonstituieren. Hierzu erhalten die Patienten eine Mobilisierungstherapie mit zytotoxischen Chemotherapeutika wie Cyclophosphamid und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF oder Pegfilgrastim)^{23,24} zur Ausschwämmung hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut. Nach der peripheren Sammlung von mindestens 2×10^6 CD34⁺ Zellen/kg Körpergewicht^{25,26} erfolgt die myeloablative Hochdosistherapie mit einer anzustrebenden Melphalandosierung von 200 mg/qm Körperoberfläche¹⁷ und die Reinfusion der gesammelten Stammzellen. Zur Verkürzung der HDT-assoziierten Neutropenie erfolgt die wiederholte Gabe oben genannter hämatopoetischer Wachstumsfaktoren.²⁷ Zur Sicherung des Therapieerfolgs schließt sich der HDT/aPBSCT eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid bzw. Lenalidomid²⁸ als das vorzugsweise zu verwendende IMiD an. Die Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die bedeutendsten Fortschritte in Diagnostik und Therapie in der jüngeren Historie des MM.

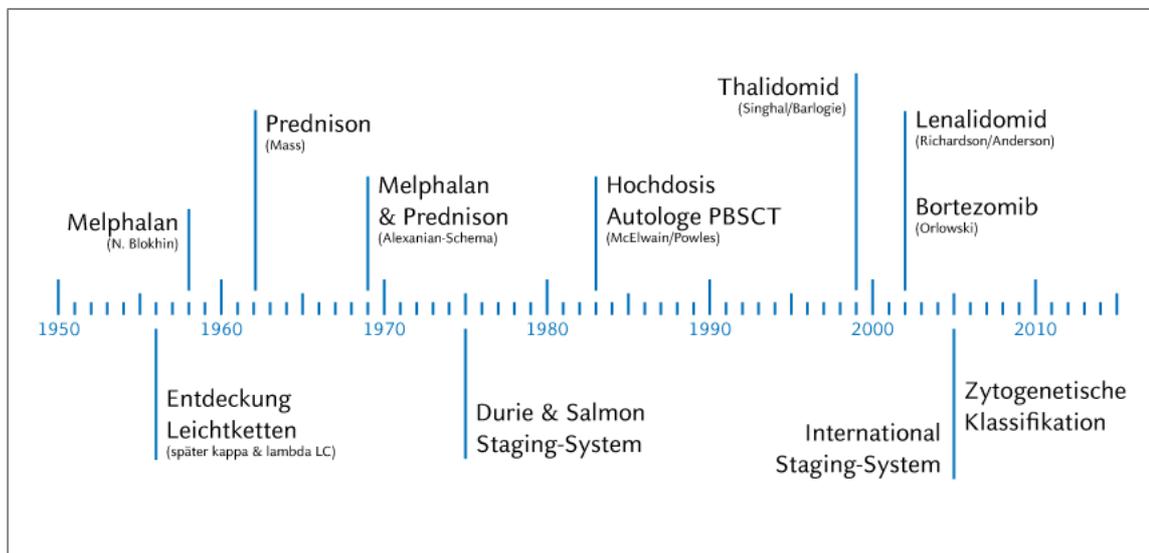


Abbildung 1: Zeitstrahl – bedeutende Errungenschaften in der Historie des Multiplen Myeloms

1.1.5 Remissionskriterien

Die Beurteilung des Therapieerfolgs und des Ansprechens der Patienten auf die oben beschriebene Therapie erfolgt nach den 2006 eingeführten Remissionskriterien der IMWG (*International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*).²⁹ Sie stellen ein international gültiges und einheitliches Beurteilungssystem dar, welches ferner den direkten Vergleich internationaler Studienergebnisse ermöglicht. Tabelle 5 liefert einen Überblick über die Remissionskategorien und den ihnen zu Grunde liegenden Parametern.

Tabelle 5: IMWG Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (modifiziert nach Durie et al.)

Response-Subkategorie	Response-Kriterium
Complete Response (CR)	<ul style="list-style-type: none"> - Immunfixation in Serum und Urin negativ - Fehlender Nachweis sämtlicher Gewebeplasmozytome - < 5% Plasmazellen im Knochenmark
Stringent Complete Response (sCR)	<p>CR wie oben definiert plus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normaler Quotient der Freien Leichtketten im Serum - Fehlender Nachweis monoklonaler Plasmazellen durch Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz
Very Good Partial Response (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> - M-Protein nachweisbar mittels Immunfixation aber nicht mittels Elektrophorese, oder - > 90% Reduktion des M-Proteins im Serum und TPU-Reduktion auf < 100mg/24h
Partial Response (PR)	<ul style="list-style-type: none"> - > 50% Reduktion des M-Proteins im Serum und TPU-Reduktion auf > 90% bzw. < 200 mg/24h - bei nicht messbarem M-Protein: Abfall der Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener Leichtkette um 50%
Stable Disease (SD)	In keine der obigen Kriterien einzuordnen
Progressive Disease (PD) Relapse	<p>25% Anstieg vom Ausgangswert oder Plateau der Remission eines oder mehrerer der folgenden Parameter :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serum M-Protein (absoluter Anstieg mindestens >0,5g/dl) - TPU-Anstieg (absoluter Anstieg mindestens >200 mg/24h) - Größenzunahme bestehender oder neue entstandene Knochenmarkläsionen oder Plasmazellherde - Hyperkalziämie (korrigiertes Serumkalzium >11,5 mg/dl) - bei Patienten ohne messbares M-Protein: Anstieg der Differenz von führender zu nicht führender FLC

1.2 Multiples Myelom und Freie Immunglobulinleichtketten

1.2.1 Aufbau Immunglobuline

Die von Plasmazellen gebildeten Immunglobuline bestehen in ihrem Grundgerüst aus zwei identischen 50 bis 70 kDa schweren Proteinsträngen, den sog. schweren Ketten, die kovalent über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Sie enthalten eine variable und mehrere konstante Domänen, wobei die verschiedenen Ausführungen der konstanten Domänen (α , δ , ϵ , γ und μ) die Immunglobulinklasse (IgA, IgD, IgE, IgG und IgM)³⁰ bestimmen und die variable Domäne für die Antigenbindung zuständig ist. Jeder schweren Kette lagert sich die aus je einer konstanten und einer variablen Domäne bestehende Immunglobulinleichtkette an, die somit das Bindungsverhalten des Antikörpers beeinflusst.^{31,32} In der Abbildung 2 ist der Aufbau der Immunglobuline, sowie der Immunglobulinleichtketten schematisch dargestellt.

1.2.2 Immunglobulinleichtketten

Bei den Immunglobulinleichtketten unterscheidet man κ - und λ -Leichtketten. Leichtketten vom Typ κ liegen typischerweise als Monomere oder nicht kovalent gebundene Dimere vor, während λ -Leichtketten kovalent gebundene Dimere bilden. Hieraus resultieren unter anderem das ungleiche Molekulargewicht von 25 zu 50 kDa, sowie das unterschiedliche renale Eliminationsverhalten im Sinne einer beschleunigten Ausscheidung der leichteren monomeren κ -Leichtketten.^{33,34} Demzufolge haben sFLC mit einer Plasmahalbwertszeit von zwei bis sechs Stunden eine deutlich verkürzte Plasmaverweildauer im Vergleich zu kompletten Immunglobulinen, die eine Plasmahalbwertszeit von bis zu 25 Tagen aufweisen (2 Tage für IgD und 25 Tage IgG).^{35,36} Im Endoplasmatischen Retikulum binden sich die Leichtkettenmoleküle kovalent über Disulfidbrücken an schwere Ketten und bilden den fertigen Antikörper. Immunglobulinleichtketten werden mit einem Überschuss von 10-40% gegenüber schweren Ketten produziert und zu einem gewissen Teil von Plasmazellen sezerniert. Sie lassen sich im Serum und Urin als freie Leichtketten (sFLC) nachweisen.³⁷

Die explizite Identifizierung als freie Leichtkette mittels sFLC-Assay erfolgt durch die Detektion der Leichtkettenoberfläche, die bei intakten Immunglobulinen durch die schwere Kette verborgen ist (Vgl. Abbildung 2).

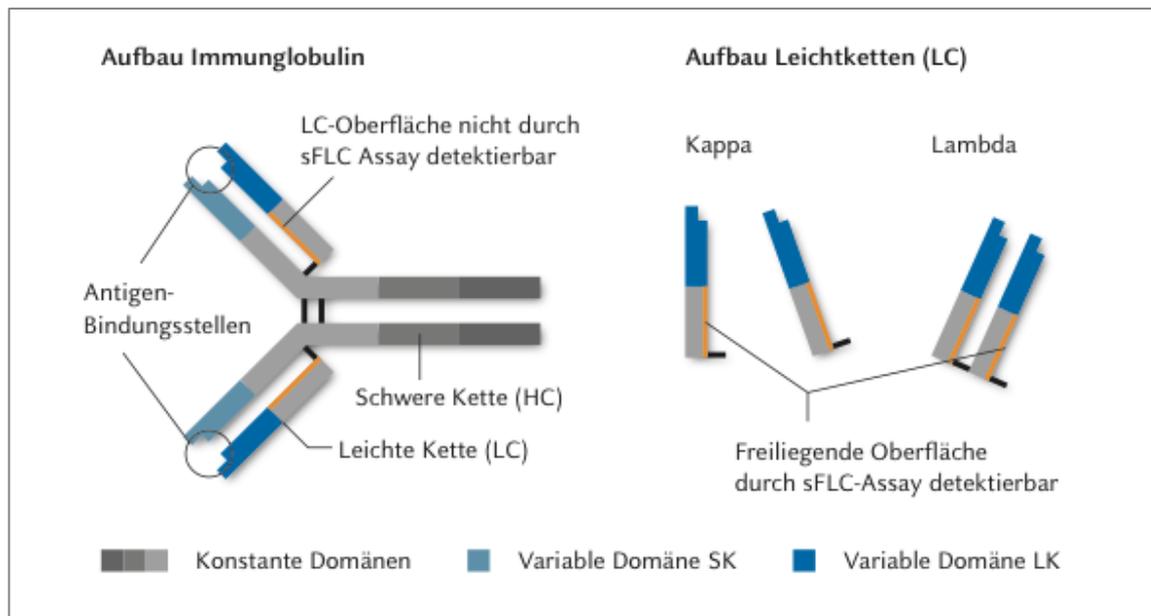


Abbildung 2: Aufbau Immunglobulin und Leichtketten Typ κ und Typ λ modifiziert nach Bradwell et al.

1.2.3 Der Leichtkettenquotient

Im Serum von Gesunden liegen κ - und λ -Leichtketten nicht in identischen Konzentrationen vor. Am häufigsten zeigt sich ein reduziertes κ/λ - Verhältnis, welches darauf zurückzuführen ist, dass die kleineren, monomeren κ -Leichtketten renal schneller eliminiert werden als die dimeren λ -Leichtketten.³⁸ In detaillierten Studien^{39,40} wurden für gesunde Patienten Serumspiegel von 7,3 mg/l (3,3 – 19,4 mg/l) für κ - und 12,7 mg/ml (5,7 – 26,3 mg/l) für λ -Leichtketten als Normalwerte ermittelt. Hieraus resultiert ein normwertiger κ/λ -Leichtkettenquotient von 0,6 (0,26-1,65). Im Rahmen inflammatorischer polyklonaler Geschehen kommt es zwar auch zu einer absoluten Erhöhung der sFLC jedoch zeigt sich hier, im Gegensatz zu monoklonalen Gammopathien, ein normwertiger κ/λ -Leichtkettenquotient.

1.2.4 Messung der Freien Serumleichtketten

Der 2001 durch Bradwell et al. vorgestellte Freelite®-Immunoassay (The Binding Site Ltd, Birmingham, UK) ist ein auf polyklonalen Antikörpern basierender, nephelometrischer Suchtest zur Quantifizierung der im Serum gelösten FLC. Im Patientenserum ermöglicht der Assay die Detektion bereits geringer sFLC-Spiegel. Insbesondere in einem Messbereich, der von den etablierten Messverfahren in Serum (Serumproteinelektrophorese; SPE und Serum-Immundefixationselektrophorese; sIFE) und 24-Stunden-Sammelurin (Urinproteinelektrophorese; UPE und Urin-Immundefixationselektrophorese; uIFE) bisher nicht erfasst werden konnte.⁴¹⁻⁴³ Ferner besteht keine nennenswerte Kreuzreaktivität gegenüber Leichtketten intakter Immunglobuline. Seit 2004 steht der Assay auch dem Labor der Uniklinik Düsseldorf zur Verfügung und findet im Rahmen der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei Patienten mit MM und weiteren Plasmazell-Erkrankungen regelmäßige Anwendung. Seit 2009 empfiehlt die IMWG die routinemäßige sFLC-Erfassung zur Hilfestellung bei Diagnose, Therapie- und Verlaufsüberwachung des MM.⁴⁴ Die Rolle der sFLC für die Prognoseabschätzung ist bisweilen nicht ausreichend geklärt und derzeit Gegenstand kontroverser Diskussion in der Fachliteratur.

1.2.5 Multiples Myelom und sFLC

Durch die Verfügbarkeit des Freelite®-Immunoassays ist die Erfassung und Analyse der freien Serumleichtketten bei Patienten mit MM und anderen monoklonalen Gammopathien in der vergangenen Dekade zunehmend in den Fokus der Forschung zum Therapie- und Verlaufsmonitoring gerückt. Die Möglichkeit zur unkomplizierten sequenziellen Testung und selektiven Quantifizierung der sFLC haben Hoffnung auf neue Ansätze im Bereich des Therapiemonitorings und der individualisierten Risikostratifizierung bei Patienten mit monoklonalen Gammopathien aufkommen lassen. Es verdichten sich Hinweise, nach denen das Monitoring der sFLC nach Diagnosestellung einer monoklonalen B-Zellerkrankung wichtige Informationen für eine individuelle Prognoseabschätzung liefern kann.⁴⁵⁻⁴⁸

In diesem Zusammenhang scheint es von besonderer Bedeutung, sFLC-Spiegel im bisher für die etablierten Testverfahren (SPE/sIFE und UPE/uIFE) „blinden Bereich“ hochsensitiv zu detektieren, um genauere Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität ziehen zu können. Unter anderem ergibt sich durch die beschriebene kurze Halbwertszeit der sFLC die Möglichkeit, ein Ansprechen der Erkrankung auf die begonnene Therapie in Echtzeit zu verfolgen, sogar bei Patienten mit sehr geringer Tumorlast.^{49,50} Allerdings bleibt die prognostische Bedeutung der Leichtkettenveränderung insbesondere zu frühen Therapiezeitpunkten, sowie ihre Aussagekraft in Bezug auf ein möglicherweise verbessertes Outcome der Patienten nicht ausreichend geklärt. Bisweilen erlauben die sFLC insbesondere in Teilen der Pathogenese des MM prognostische Abschätzungen. So ist es möglich, anhand der sFLC im Rahmen einer MGUS das Risiko einer Progression in ein MM abzuschätzen.⁵¹ Erste Veröffentlichungen über einen möglichen prognostischen Wert bezüglich des OS und EFS nach HDT gaben Anlass das Verhalten der sFLC auch im kurzfristigeren Therapieverlauf weiter zu untersuchen.⁵²⁻⁵⁵ Zu Beginn unserer Analysen fehlte es in der Fachliteratur an qualitativ hochwertigen Arbeiten, anhand derer man einen sinnvollen prognostischen oder therapeutisch relevanten Einsatz repetitiver sFLC-Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf hätte ableiten können. Gegenwärtig liegen Untersuchungen zum Einsatz der sFLC-Messung vor, allerdings mit sehr heterogenen Ergebnissen. Ferner sind die Studien aufgrund unterschiedlicher Designs und Schwerpunktsetzungen nur eingeschränkt miteinander vergleichbar.⁵⁶⁻⁶⁵ Zu Beginn unserer Analysen ist insbesondere das Verhalten der sFLC unter begonnener HDT mit anschließender aPBSCT nicht hinreichend untersucht. Auch ist nicht belegt, dass sich anhand des Verhaltens der sFLC prognostisch relevante Aussagen treffen lassen. Hinzukommend ist unklar, zu welchen Zeitpunkten im Therapieverlauf sequenzielle sFLC-Messungen sinnvoll sind. Daher liegt der Fokus der Analyse in der hier vorliegenden Arbeit auf der Bedeutung der absoluten Höhen der sFLC und ihrer Reduktionsdynamik im Therapieverlauf.

2 Ziele der Arbeit und Fragestellung

2.1 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Frage, ob der Verlauf der sFLC während einer Erstlinientherapie mit HDT und anschließender aPBSCT frühzeitig Hinweise auf das EFS oder das OS der erkrankten Patienten liefern kann. Es soll geklärt werden, ob sich im Rahmen der Therapie bestimmte Zeitpunkte identifizieren lassen, an denen ein routinemäßiges Monitoring der sFLC besonders sinnvoll ist, um prognostisch relevante Informationen ableiten zu können.

Hierzu wurde das Verhalten der sFLC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED), über den Verlauf des ersten und zweiten Induktionszyklus (ID1 bzw. ID2), vor Cyclophosphamid Stammzellmobilisierung (vorCYC), vor Hochdosistherapie (vorHDT), sowie im dreimonatigem (M3HDT) und neunmonatigem (M9HDT) *Follow-Up* erfasst.

Ziel ist es hierbei, Rückschlüsse auf die Bedeutung der absoluten Höhen der sFLC-Werte und ihrer Verlaufsdynamik zu einzelnen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs zu ziehen, um eine Verbesserung der individuellen Prognoseabschätzung ermöglichen zu können.

2.2 Fragestellungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die folgenden Fragestellungen untersucht:

Fragestellung 1

Sind die absoluten Höhen der sFLC sowie der Leichtkettenquotient mit dem OS und EFS im Gesamtkollektiv und im IgH-Kollektiv (Kollektiv nach Ausschluss der Leichtkettenmyelome) zu den Zeitpunkten ED, nach ID1, vorCYC, vorHDT, M3HDT und M9HDT korreliert?

Fragestellung 2

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Reduktionsdynamik der sFLC-Werte zu den Zeitpunkten ED, nach ID1, vorCYC, vorHDT, M3HDT und M9HDT und dem OS und EFS im Gesamt- und IgH-Kollektiv?

Fragestellung 3

Korreliert die relative Reduktion der sFLC mit der relativen Reduktion des Paraproteins zu den unterschiedlichen Therapiezeitpunkten?

Fragestellung 4

Sind die absoluten Höhen der sFLC zu den Zeitpunkten ED, vorHDT, M3HDT und M9HDT mit Funktionsstörungen der Niere assoziiert?

Fragestellung 5

Korreliert die absolute Höhe der sFLC zu einem bestimmten Therapiezeitpunkt mit den Remissionsraten vor HDT und dem besten Therapieansprechen (*Best Response*, BR) im *Follow-Up*?

Fragestellung 6

Zeigt der Anstieg der sFLC aus dem Plateau nach HDT ein Rezidiv früher an, als der erneute Anstieg des Paraproteins?

Fragestellung 7

Hat die absolute Höhe der sFLC ab dem Rezidivzeitpunkt Einfluss auf das OS des Patientenkollektivs?

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Erfassung des Patientenkollektivs

Untersucht wurden 132 konsekutive Patienten, die in einem Zeitraum von 2004 – dem Beginn der sFLC Messung bei MM-Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) – bis 2008 mit der Erstdiagnose eines MM im UKD vorstellig wurden und für die eine HDT mit anschließender aPBSCT (n=132) als Erstlinientherapie in Frage kam. Die Datenbank wurde im Juli 2010 geschlossen und bis zu diesem Zeitpunkt das *Follow-Up* der Patienten erhoben.

In die Auswertung miteinbezogen wurden alle Patienten, bei denen sich die sFLC zu den Zeitpunkten ED, vorHDT, M3HDT und M9HDT vollständig erfassen ließen (n=70).

3.2 Datenerhebung

3.2.1 Sammlung der Daten

Die Datenerhebung erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität (Ethikvotum Studien-Nr.: 3338) durch retrospektive Aktenrecherche der ambulanten Vorbereitungsakten für Knochenmarktransplantationen (KMT), sowie der stationären Akten der Patienten in den Archiven der Medizinisch-Neurologisch-Radiologischen Klinik (MNR-Klinik) und den Handarchiven der KMT-Station.

Die benötigten Laborparameter wurden den Akten entnommen und mit den Werten der laboreigenen EDV und der „Medico-WMC“-Datenbank des Universitätsklinikums abgeglichen. Parameter, die zu den geforderten Zeitpunkten in den Akten nicht vollständig dokumentiert waren, wurden falls vorhanden aus der „Medico-WMC“-Datenbank übernommen.

3.2.2 Erhobene Parameter

Im Rahmen der Datenerhebung wurde zunächst eine Tabelle in Microsoft Excel angelegt. Die Parameter Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Erstdiagnose, letztes *Follow-Up*, Todesdatum, Myelomsubtyp, Anzahl der Induktionszyklen, Hochdosisdatum, Art der Erhaltungstherapie wurden erfasst. Außerdem wurden „Parameter-Sets“ festgelegt, die jeweils zu den Zeitpunkten ED, ID1, ID2, vorCYC, vorHDT, M3HDT und M9HDT erhoben wurden. Innerhalb eines jeden „Sets“ wurden die Werte der κ - und λ -FLC, der FLC-Quotient, das Paraprotein (gemessen mittels ELISA und Elektrophorese), die Serum-Immundefixation, die totale Proteinausscheidung im 24-Stunden Sammelurin (TPU) und das Serumkreatinin erhoben.

Die Variablen EFS und OS wurden mittels der „Date-Diff“-Funktion des Statistikprogramms PASW (Version 18.0) errechnet. Für das EFS und das OS wurde jeweils das Zeitintervall von Erstdiagnose bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. bis zum Sterbezeitpunkt oder dem letzten *Follow-Up* gebildet.

Die zeitlichen Daten zu Erstdiagnose und Beginn der einzelnen Therapieabschnitte (Induktion, Mobilisierung und Hochdosistherapie) wurden den entsprechenden Akten oder Arztbriefen entnommen und zur besseren Übersicht zunächst handschriftlich auf dafür angefertigte Dokumentationsbögen und einen Zeitstrahl übertragen. Auf diesem Zeitstrahl wurde folglich eine Übersicht über die zu den jeweiligen Zeitpunkten vorhandenen Parameter angefertigt, um letztere den entsprechenden Zeitpunkten nach in die Datensets der Exceltabelle einzutragen. Sofern der Zeitpunkt der Erstdiagnose deutlich vor dem Beginn einer Induktionstherapie lag, wurden die erhobenen Parameter vom Zeitpunkt des Therapiebeginns dokumentiert. Dies erfolgte bspw. bei Patienten die bereits in einem frühen Stadium diagnostiziert wurden und bei denen keine unmittelbare Indikation zur HDT mit aPBSCT bestand.

Die Einteilung der Remissionsstadien nach den im Jahre 2006 erlassenen Kriterien der IMWG modifiziert nach Salmon und Durie²⁹ erfolgte jeweils 3-10 Tage vor HDT sowie 3 und 9 Monate nach HDT. Die entsprechenden Daten wurden den jeweiligen Patientenakten und der Transplantationsdatenbank entnommen, wobei zur Beurteilung einer CR nicht standardmäßig eine Knochenmarkpunktion durchgeführt wurde. (Vgl. Tabelle 5)

Für die Analyse des Verhaltens der sFLC wurde jeweils die Höhe der führend produzierten Leichtkette (mg/l) berücksichtigt.

3.3 Statistische Analyse

Die Statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm *PASW Statistics 18, Version 18.0.0*.

Mittels der in PASW hinterlegten Algorithmen erfolgte die Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven zur Korrelation des EFS und des OS mit den erhobenen Parametern. Hierbei wurde das Überleben als Intervall vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt des Todes (OS) bzw. des Krankheitsprogresses (EFS) definiert. Es erfolgte die Berechnung der statistischen Signifikanz auf einem Signifikanzniveau $< 0,05$, die Hazard-Ratio inklusive des 95 prozentigen Konfidenzintervalls (95% KI) nach dem Modell der Cox-Regression, sowie Medianwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen in der deskriptiven Statistik. Die Untersuchungen bezüglich eines gleichmäßigen Abfalls der sFLC-Werte im Vergleich zum Paraprotein wurden mit Hilfe des zweischichtigen T-Tests für unabhängige Variablen durchgeführt. Patienten bei denen zu den Zeitpunkten nach Induktion und vor Cyclophosphamid Mobilisierung keine sFLC Werte vorhanden waren gingen als fehlende Werte in die Analyse mit ein. Um einer möglichen Verzerrung durch die gesteigerte Leichtketten-Produktion im Rahmen von Leichtkettenmyelomen im Vergleich zu den IgH-Myelomen Rechnung zu tragen, erfolgte eine zusätzliche Analyse unter dem Ausschluss der Patienten mit Leichtkettenmyelom.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Im Verlauf der Datenrecherche konnten insgesamt 132 Patienten aus der Transplantationsdatenbank identifiziert werden, die als Erstlinientherapie eine HDT mit aPBSCT erhielten (m=45%; w=55%). Bei diesen Patienten wurden seit dem Jahr 2004 in regelmäßigen Abständen Kontrollen der sFLC durchgeführt. Insgesamt konnten von den 132 Patienten 70 identifiziert werden, bei denen sFLC-Werte zu den Zeitpunkten vor Induktionstherapie, vor HDT, drei und neun Monate nach HDT dokumentiert waren. Von den 70 Patienten waren 33 männlichen und 37 weiblichen Geschlechts (Verhältnis m/w 47% vs. 53%) Das mediane Alter bei Erstdiagnose lag bei 58 Jahren, mit einer Spannweite von 38-73 Jahren.

Bei insgesamt 36 (51,4%) Patienten lag IgG als produziertes Paraprotein vor, bei 17 Patienten (24,3%) IgA und bei drei Patienten (4,3%) IgD. 13 Patienten (18,6%) des Kollektivs wiesen ein Leichtkettenmyelom auf und lediglich ein Patient (1,4%) ein nichtsekretorisches MM. Bei 52 Patienten (74,3%) wurden im Rahmen des Krankheitsgeschehens κ -Leichtketten und bei 18 Patienten (25,7%) λ -Leichtketten produziert. Die medianen Höhen der Leichtketten lagen für die führende Kette bei 53,85 mg/l (Spannweite 1,38 - 3060 mg/l) für κ -Leichtketten bei 15,1 mg/l (Spannweite 0,09 - 3060 mg/l) und für λ -Leichtketten bei 0,48 mg/l (Spannweite 0,05-1600 mg/l). Im Median lagen die Werte für das Paraprotein bei 4734,5 mg/dl (Spannweite 350-35490 mg/dl) und für die TPU bei 278 g/24h (Spannweite 0-8751 g/24h). Daten zur Immunfixation waren bei 55 Patienten dokumentiert, davon zeigten 50 (90,9%) eine positive und 5 Patienten (9,1%) eine negative Immunfixation. Die Medianwerte der Parameter Kreatinin, β_2 -Mikroglobulin und Albumin lagen bei 0,9 mg/dl (Spannweite 0,8 - 8,5 mg/dl), 3,5 mg/l (Spannweite 1,5 - 52,2 mg/l) und 3,7 g/l (Spannweite 1,7 - 5,2 g/l). Für die Parameter Laktatdehydrogenase (LDH) und C-Reaktives Protein (CRP) betrug die Medianwerte 172 U/l (Spannweite 76 -

1261 U/l) und 0,3 mg/dl (Spannweite <0,3 -24,9 mg/dl). Die Anzahl der Thrombozyten lag im Median bei 22750/ μ l (Spannweite 79000 - 406000 / μ l) und der mediane Hämoglobingehalt betrug 11,5 g/l (Spannweite 4,7 - 17,3 g/l).

Bei der Stadieneinteilung nach Salmon und Durie konnten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 47 Patienten (67,1%) dem Stadium 3A, jeweils 11 Patienten (15,7%) den Stadien 3B und 2A und lediglich ein Patient (1,4%) dem Stadium 1A zugeordnet werden. Die Einteilung nach ISS ergab 28 Patienten (41,2%) im Stadium I, 27 Patienten (39,7%) im Stadium II und 13 Patienten (19,1%) im Stadium III. Ein nicht behandlungsbedürftiges Stadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag bei insgesamt 12 Patienten (17,1%) vor. Es ließen sich bei 38 Patienten (54,3%) Aussagen über die Anzahl der Osteolysen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose treffen. Hiervon zeigte 1 Patient (2,6%) keine Osteolyse, 7 Patienten (18,4%) zeigten eine Osteolyse, 13 Patienten (34,2%) zeigten zwei Osteolysen und bei 17 Patienten (44,7%) ließen sich 3 Osteolysen nachweisen. Zytogenetische Analysen ließen sich bei 44 Patienten des Kollektivs finden. Hiervon wiesen 15 Patienten (34,1%) zytogenetische Aberrationen auf.

Im Rahmen der Induktionstherapie erhielten 61 (87,14%) Patienten eine Kombination aus Idarubicin und Dexamethason mit sich anschließender Cyclophosphamid Stammzellmobilisierung. Die durchschnittliche Anzahl der Induktionszyklen betrug 2,8 mit einer Spannweite von 1 bis 6 Zyklen. 6 Patienten (8,57%) des Kollektivs erhielten im Rahmen der Induktion eine Kombination aus Bortezomib und Dexamethason. Ein Patient erhielt eine Induktionstherapie mit Vincristin, Adriamycin und Dexamethason, ein Patient eine Kombination aus Adriamycin und Dexamethason und ein weiterer Patient eine Kombination aus Bendamustin und Dexamethason. Alle Patienten des Kollektivs erhielten eine Konsolidierungstherapie mit Melphalan. 52 (74,28%) Patienten in einer Dosis 200 mg/qm Körperoberfläche und je 9 Patienten in einer Dosis von 140 mg/qm und 100 mg/qm Körperoberfläche. Von den letztgenannten 9 Patienten erhielten 4 (5,71%) Patienten eine Tandem HDT.

Zur Erhaltungstherapie im Anschluss an die HDT kamen hauptsächlich Thalidomid bei 41 (58,57%) und Interferon bei 15 (21,43%) Patienten zum Einsatz. Lediglich 1 Patient (1,4%) erhielt Lenalidomid. Bei 11 Patienten (15,71%) ließen sich keine Angaben zur Erhaltungstherapie finden. Im Rahmen der Remissionsbeurteilung nach HDT zeigten als BR

7 Patienten (10%) eine sCR, ebenfalls 7 Patienten (10%) eine CR, 22 Patienten (31,4%) eine VGPR, 27 Patienten (38,6%) eine PR, 2 Patienten (2,9%) eine SD und 5 (7,1%) Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung (PD). Das OS und EFS des Gesamtkollektivs betrug im Median 51 und 30 Monate. In Tabelle 6 sind die Eigenschaften des Patientenkollektivs zusammengefasst.

Tabelle 6: Eigenschaften des Patientenkollektivs				
		Anzahl (n)	Anteil in %	
Geschlecht	männlich	33	47,1	
	weiblich	37	52,9	
Alter bei ED	Jahre	Median 58	Spannweite (38-73)	
Labor bei ED	Kreatinin	mg/dl	0,9	0,5 - 8,5
	ß2 Mikroglobulin	mg/l	3,5	1,5 - 52,2
	Albumin	g/l	3,7	1,5 - 5,2
	LDH	U/l	172	76 - 1261
	CRP	mg/dl	0,3	> 0,3 - 24,9
	Thrombozyten	/µl	227500	406000 - 79000
	Hämoglobin	g/dl	11,5	4,7 - 17,3
	TPU	g/24h	278	0-8751
	Paraprotein	mg/dl	4734,5	350 - 35490
	Immunfixation	positiv	50	90,9
		negativ	5	9,1
		fehlend	15	
FLC führend	mg/l	53,85	1,38 - 3060	
	FLC κ	mg/l	15,1	0,09 - 3060
	FLC λ	mg/l	0,48	0,05 - 1600
Ig-Subtyp		Anzahl (n)	Anteil in %	
	IgG	36	51,4	
	IgA	17	24,3	
	IgD	3	4,3	
	LC	13	18,6	
	ns	1	1,4	
LC-Subtyp	Kappa	52	74,3	
	Lambda	18	25,7	
Stadium nach S u. D.	Stadium 1A	1	1,4	
	Stadium 2A	11	15,7	
	Stadium 3A	47	67,1	
	Stadium 3B	11	15,7	
Stadium n ISS	1	28	41,2	
	2	27	39,7	
	3	13	19,1	
	Gesamt	68	100,0	
	Fehlend	2		
Osteolysen	0	1	2,6	
	1	7	18,4	
	2	13	34,2	
	3	17	44,7	
	Gesamt	38	100,0	
	Fehlend	32		
Zytogenetik	Normal	29	65,9	
	Abnormal	15	34,1	
	Gesamt	44	100,0	
	Fehlend	26		
Bestes Ansprechen nach HDT	sCR	7	10,0	
	CR	7	10,0	
	vgPR	22	31,4	
	PR	27	38,6	
	SD	2	2,9	
	PD	5	7,1	
	Gesamt	70	100,0	
Überleben in Monaten		Median	Spannweite	
	OS	51	5 - 72	
	EFS	30	4 - 61	

4.2 Ergebnisse zu den Analysen der Fragestellungen

4.2.1 Fragestellung 1 - Untersuchung der absoluten Höhen der sFLC und des Leichtkettenquotienten

Um zu überprüfen, ob die absoluten Höhen der sFLC zu den Zeitpunkten ED, nach ID1, vorCYC, vorHDT, M3HDT und M9HDT einen Einfluss auf das OS oder EFS haben, wurde das Kollektiv zur Analyse in Paarungen unterteilt und das EFS und OS der jeweiligen Gruppen mittels der Überlebensabschätzung nach Kaplan-Meier und dem Cox-Regressionsmodell miteinander verglichen.

Die hierbei vorgenommenen Paarungen waren:

Erhöhte sFLC versus normwertige sFLC, sFLC-Werte oberhalb vs. unterhalb des doppelten Normbereichs, sFLC Konzentrationen oberhalb vs. unterhalb von 75 mg/dl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und sFLC Konzentrationen unterhalb vs. oberhalb der medianen sFLC-Konzentration zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Ferner sFLC Konzentration unter 100 mg/l vs. über 100 mg/l, unter 200 mg/l vs. über 200 mg/l, unter 500 mg/l vs. über 500 mg/l sowie sFLC Konzentrationen von unter 1000mg/l vs. über 1000 mg/l. Die obige Analyse wurde sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für das IgH-Kollektiv durchgeführt. Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst dargestellt.

Es zeigte sich bei einem großen Teil der Untersuchungen kein statistisch signifikanter Einfluss der absoluten Höhen der sFLC auf das EFS oder das OS.

Allerdings war das Vorliegen eines sFLC-Level von über 1000 mg/l nach dem zweiten Induktionszyklus ($p_{ID2}=0,035$; HR 2,894; 95%-KI 1,080-7,752; Abbildung 3a.) und vor Cyclophosphamid Mobilisierung ($p_{vorCYC}=0,005$; HR 4,121; 95%-KI 1,550-10,953; Abbildung 3b) mit einem negativen Einfluss auf das OS assoziiert. Dieser Effekt zeigt sich neben dem Gesamt- auch im IgH-Kollektiv ($p_{ID2}=0,004$; HR 6,234; 95%-KI 1.791-21,694 und $p_{vorCYC}=0,004$; HR 5,871; 95%-KI 1,788-19,271; Abbildung 3c, d). Darüber hinaus zeigt eine Erhöhung der sFLC-Werte von mehr als 1000 mg/l zum Zeitpunkt ED einen negativen Effekt auf das OS im IgH Kollektiv ($p=0,032$; HR 2,846; 95%-KI 1,096-7,388; Abbildung

4a). Eine Erhöhung der sFLC-Werte über 75 mg/dl bei Erstdiagnose lässt keinen statistisch signifikanten Effekt auf das OS oder das EFS innerhalb des Patientenkollektivs erkennen. Ferner zeigte die Normalisierung des FLC-Quotienten vor Stammzellmobilisierung (vorCYC) einen auf einem Niveau von $p < 0,1$ signifikanten negativen Effekt auf das EFS ($p=0,062$; HR 0,465; 95%-KI 0,195-1,108; Abbildung 4c) und OS ($p=0,078$; HR 0,358; 95%-KI 0,115-1,120; Abbildung 4b) im Gesamtkollektiv und lediglich auf das EFS im IgH-Kollektiv ($p=0,074$; HR 0,404; 95%-KI 0,149-1,092; Abbildung 4d). Zur besseren Übersicht werden im Folgenden lediglich die Kaplan-Meier-Kurven zu den relevanten Ergebnissen dargestellt.

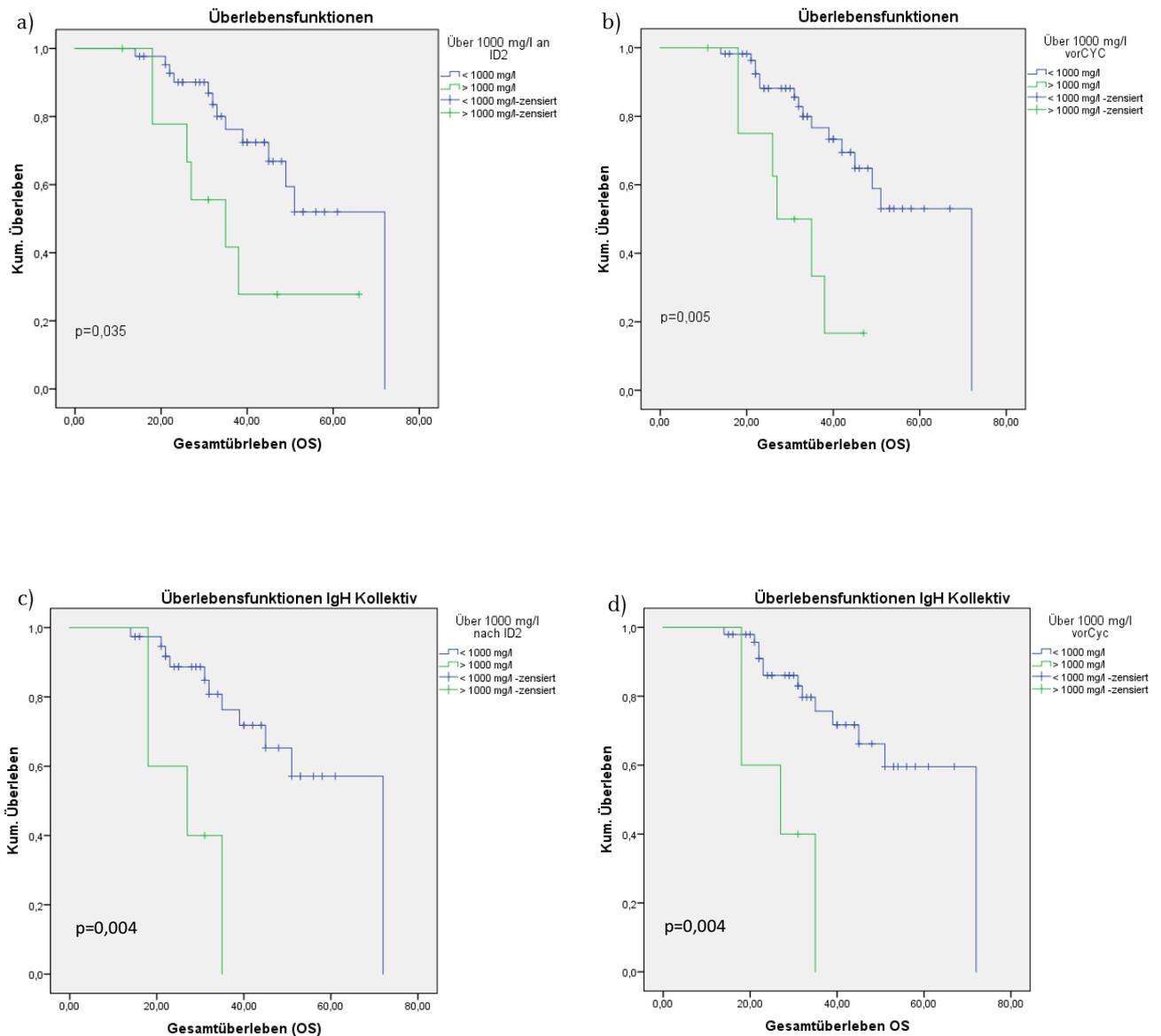


Abbildung 3a bis d Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier

3a) zeigt das Gesamtüberleben der Vergleichsgruppen sFLC < vs. > 1000 mg/l im Gesamtkollektiv nach dem zweiten Induktionszyklus. 3b) zeigt das Gesamtüberleben der Vergleichsgruppen sFLC < vs. > 1000 mg/l im Gesamtkollektiv vor der Stammzellmobilisierung (vorCYC). 3c) zeigt das Gesamtüberleben der Vergleichsgruppen sFLC < vs. > 1000 mg/l im IgH-Kollektiv nach dem zweiten Induktionszyklus. 3d) zeigt das Gesamtüberleben der Vergleichsgruppen sFLC < vs. > 1000 mg/l im IgH-Kollektiv vor der Stammzellmobilisierung (vorCYC).

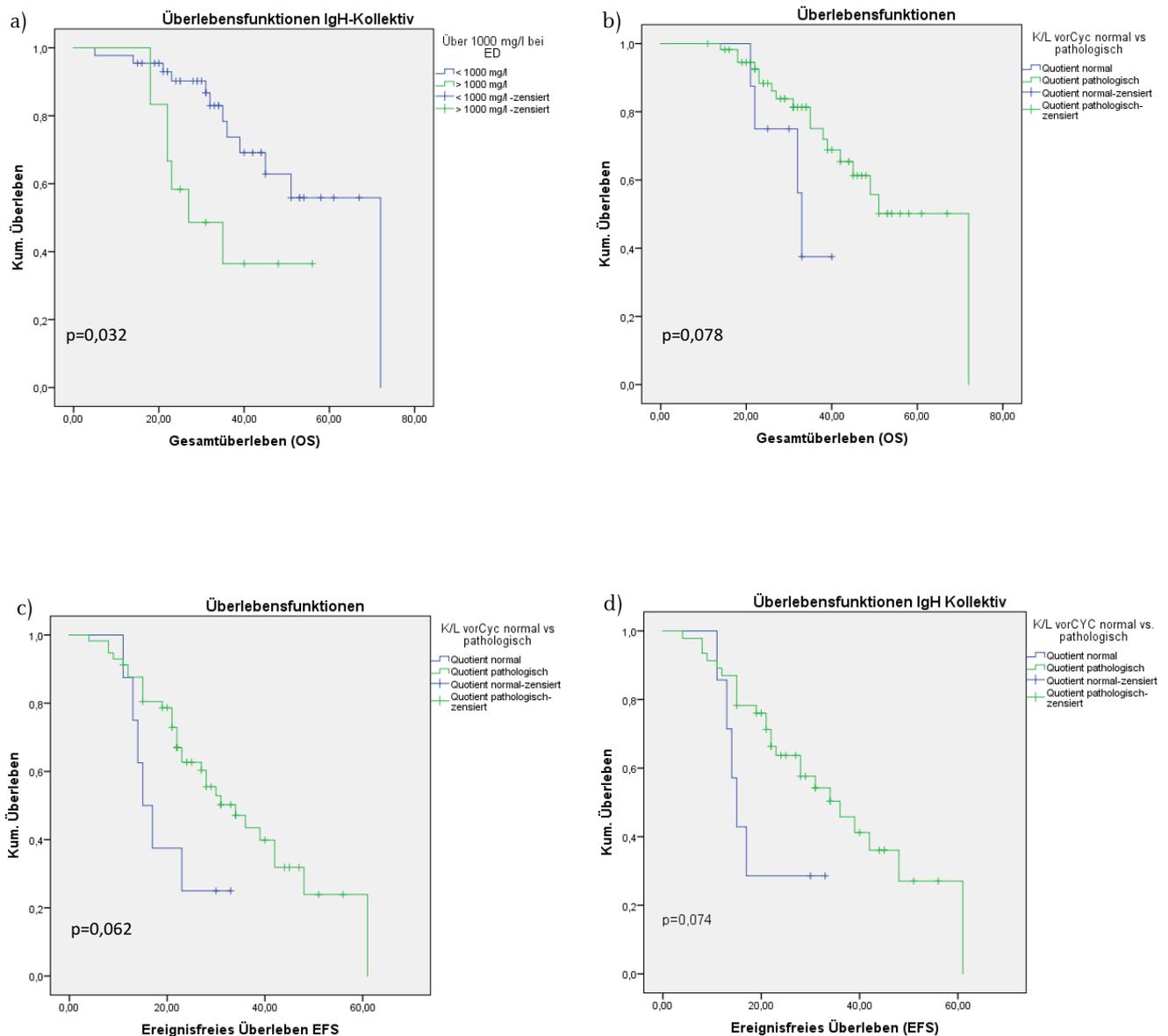


Abbildung 4a bis d Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier

4a) zeigt das OS der Vergleichsgruppen sFLC < . >1000 mg/l im IgH-Kollektiv zum Zeitpunkt ED. 4b) zeigt das OS der Vergleichsgruppen normaler vs. pathologischer sFLC-Quotient im Gesamtkollektiv vor Stammzellmobilisierung. 4c) zeigt das EFS der Vergleichsgruppen normaler vs. pathologischer sFLC-Quotient im Gesamtkollektiv vor Stammzellmobilisierung. 4d) zeigt das EFS der Vergleichsgruppen normaler vs. pathologischer sFLC-Quotient im IgH-Kollektiv vor Stammzellmobilisierung.

Tabelle 7: Auswertung absolute Höhen der sFLC im Gesamtkollektiv

	OS FLC bei ED			OS FLC nach ID1			OS FLC nach ID2			OS FLC vorCYC		
	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)
FLC erhöht	68/2	0,515	0,510 (0,067-3,869)	46/12	0,236	0,563 (0,218-1,475)	41/12	0,712	0,810 (0,266-2,472)	53/12	0,138	0,464 (0,168-1,280)
FLC > 2xNorm	62/8	0,118	0,418(0,140-1,246)	37/21	0,233	0,589 (0,247-1,407)	38/15	0,667	0,796 (0,282-2,249)	40/25	0,512	0,748 (0,315-1,780)
> 100 mg/l	51/19	0,322	0,637 (0,262-1,553)	26/32	0,693	1,189 (0,503-2,809)	27/26	0,495	1,392 (0,539-3,592)	30/35	0,452	1,392 (0,588-3,297)
> 200 mg/l	47/23	0,405	0,692 (0,291-1,646)	23/35	0,240	1,674 (0,709-3,953)	21/32	0,360	1,540 (0,611-3,886)	23/42	0,256	1,665 (0,694-3,949)
> 500 mg/l	39/31	0,877	1,068 (0,466-2,444)	16/42	0,316	1,594 (0,641-3,960)	16/37	0,287	1,676 (0,648-4,331)	16/49	0,149	1,954 (0,787-4,853)
> 1000 mg/l	20/50	0,348	1,511 (0,693-3,573)	11/47	0,239	1,769 (0,685-4,565)	10/43	0,035	2,894 (1,080-7,752)	9/56	0,005	4,121 (1,550-10,953)
FLC-Q norm/path	0/70	0	0	6/52	0,589	0,649 (0,147-2,873)	4/49	0,201	0,366 (0,079-1,706)	8/57	0,078	0,358 (0,115-1,120)
FLC > Median	35/35	0,887	1,061 (0,467-2,410)	29/29	0,947	0,971 (0,409-2,303)	26/27	0,374	1,538 (0,596-3,970)	32/33	0,760	1,143 (0,484-2,699)
> 75 mg/dl	28/42	0,977	1,020 (0,443-2,315)									
OS FLC vorHDT												
	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	OS FLC M3HDT			OS FLC M9HDT					
	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)			
FLC erhöht	57/13	0,821	0,866 (0,253-2,974)	40/29	0,461	0,732 (0,320-1,676)	46/20	0,607	0,789 (0,320-1,943)			
FLC > 2xNorm	40/30	0,390	0,698 (0,307-1,596)	23/46	0,581	0,779 (0,320-1,894)	29/37	0,303	1,557 (0,671-3,613)			
> 100 mg/l	28/42	0,405	1,417 (0,624-3,218)	14/55	0,898	0,937 (0,347-2,530)	12/54	0,688	1,228 (0,452-3,337)			
> 200 mg/l	24/46	0,419	1,413 (0,610-3,272)	8/61	0,870	1,107 (0,328-3,736)	11/55	0,630	1,280 (0,470-3,484)			
> 500 mg/l	12/58	0,200	1,847 (0,723-4,720)	5/64	0,388	0,413 (0,055-3,083)	5/61	0,379	1,729 (0,5115,854)			
> 1000 mg/l	7/63	0,821	1,151 (0,341-3,892)	3/66	0,329	0,042 (0,000-24,714)	4/62	0,078	3,024 (0,884-10,345)			
FLC-Q norm/path	16/54	0,84	0,465 (0,195-1,108)	25/45	0,119	0,518 (0,227-1,184)	26/40	0,174	1,998 (0,736-5,425)			
FLC > Median	35/35	0,599	0,802 (0,353-1,823)	34/35	0,906	0,951 (0,418-2,164)	33/33	0,516	1,321 (0,570-3,062)			
EFS FLC bei ED												
	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	EFS FLC nach ID1			EFS FLC nach ID2			EFS FLC vorCYC		
	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)
FLC erhöht	68/2	0,938	1,082 (0,148-7,927)	46/12	0,164	0,578 (0,267-1,251)	41/12	0,975	0,987 (0,425-2,290)	53/12	0,376	0,686 (0,297-1,582)
FLC > 2xNorm	62/8	0,862	0,912 (0,323-2,574)	37/21	0,659	0,851 (0,417-1,739)	38/15	0,832	0,919 (0,423-1,998)	40/25	0,794	1,094 (0,556-2,154)
> 100 mg/l	51/17	0,765	0,897 (0,438-1,837)	26/23	0,321	1,416 (0,713-2,814)	27/26	0,248	1,513 (0,750-3,056)	30/35	0,119	1,677 (0,876-3,212)
> 200 mg/l	47/23	0,703	1,145 (0,571-2,298)	23/35	0,278	1,417 (0,732-2,954)	21/32	0,594	1,212 (0,597-2,463)	23/42	0,201	1,539 (0,795-2,976)
> 500 mg/l	39/31	0,630	1,169 (0,619-2,206)	16/42	0,896	1,053 (0,488-2,270)	16/37	0,427	1,357 (0,638-2,884)	16/49	0,659	1,185 (0,557-2,521)
> 1000 mg/l	20/50	0,262	1,454 (0,756-2,797)	11/47	0,667	1,202 (0,520-2,778)	10/43	0,117	1,975 (0,844-4,624)	9/56	0,218	1,739 (0,721-4,196)
FLC-Q norm/path	0/70	-	-	6/52	0,745	0,819 (0,246-2,728)	4/49	0,227	0,512 (0,153-1,713)	8/57	0,062	0,426 (0,174-1,044)
FLC > Median	35/35	0,293	1,401 (0,747-2,627)	29/29	0,638	1,179 (0,593-2,345)	26/27	0,406	1,345 (0,669-2,704)	32/33	0,176	0,176 (0,817-3,017)
> 75 mg/dl	28/42	0,361	1,338 (0,760-2,503)									
EFS FLC vorHDT												
	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	EFS FLC M3HDT			EFS FLC M9HDT					
	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	P-Wert	HR (95% KI)			
FLC erhöht	57/13	0,511	1,371 (0,535-3,512)	40/29	0,396	0,756 (0,397-1,441)	46/20	0,940	1,029 (0,493-2,145)			
FLC > 2xNorm	40/30	0,675	1,146 (0,607-2,161)	23/46	0,470	1,270 (0,665-2,425)	29/37	0,374	1,335 (0,706-2,524)			
> 100 mg/l	28/42	0,064	1,806 (0,966-3,376)	14/55	0,705	1,155 (0,547-2,438)	12/54	0,243	1,563 (0,738-3,311)			
> 200 mg/l	24/46	0,118	1,662 (0,880-3,142)	8/61	0,301	1,590 (0,660-3,829)	11/55	0,344	1,459 (0,668-3,191)			
> 500 mg/l	12/58	0,160	1,754 (0,801-3,841)	5/64	0,998	1,001 (0,302-3,316)	5/61	0,825	0,874 (0,265-2,883)			
> 1000 mg/l	7/63	0,859	0,910 (0,322-2,573)	3/66	0,301	0,348 (0,047-2,580)	4/62	0,457	1,568 (0,479-5,130)			
FLC-Q norm/path	16/54	0,846	0,931 (0,425-1,915)	25/45	0,922	1,033 (0,538-1,984)	26/40	0,009	2,828 (1,293-6,183)			
FLC > Median	35/35	0,612	1,175 (0,630-2,189)	34/35	0,782	0,914 (0,484-1,726)	33/33	0,662	1,153 (0,609-2,184)			

Tabelle 8 – Auswertung absolute Höhen der sFLC im IgH-Kollektiv

	OS FLC bei ED			95% KI		OS FLC nach ID1			95% KI		OS FLC nach ID2			95% KI		OS FLC vorCYC			95% KI		
	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	
FLC erhöht	54/2	0,589	0,57	0,07	4,37	37/11	0,141	0,47	0,17	1,28	32/11	0,577	0,72	0,22	2,30	42/11	0,087	0,39	0,14	1,14	
FLC > 2xNorm	48/8	0,161	0,45	0,15	1,38	29/19	0,161	0,51	0,19	1,31	29/14	0,552	0,72	0,24	2,15	31/22	0,370	0,64	0,24	1,70	
> 100 mg/l	38/18	0,556	0,74	0,28	1,99	19/29	0,508	1,39	0,52	3,68	19/24	0,410	1,56	0,54	4,50	21/32	0,623	1,28	0,48	3,45	
> 200 mg/l	35/21	0,548	0,75	0,29	1,94	13/32	0,118	2,21	0,82	5,96	14/29	0,133	2,24	0,78	6,42	15/38	0,204	1,94	0,70	5,36	
> 500 mg/l	28/28	0,615	1,27	0,50	3,23	10/38	0,089	2,51	0,87	7,27	10/33	0,131	2,34	0,78	7,04	11/42	0,123	2,31	0,80	6,70	
> 1000 mg/l	12/44	0,032	2,85	1,10	7,39	6/42	0,113	2,49	0,81	7,66	5/48	0,004	6,23	1,79	21,69	5/48	0,004	5,87	1,79	19,27	
FLC-Q norm/path	0/56	0	0	0	0	6/42	0,658	0,71	0,16	3,20	3/40	0,629	0,60	0,07	4,81	7/46	0,232	0,46	0,13	1,66	
FLC > Median	24/32	0,597	1,28	0,51	3,24	22/26	0,880	1,08	0,41	2,80	18/25	0,288	1,78	0,62	5,13	23/30	0,969	1,02	0,38	2,74	
> 75 mg/dl	42/14	0,267	0,57	0,22	1,53																
	OS FLC vorHDT			95% KI		OS FLC 3MHDT			95% KI		OS FLC 9MHDT			95% KI							
	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere						
FLC erhöht	44/12	0,778	0,83	0,24	2,94	31/24	0,700	0,83	0,33	2,12	38/15	0,907	1,07	0,35	3,30						
FLC > 2xNorm	30/26	0,315	0,62	0,24	1,57	16/39	0,851	0,91	0,32	2,54	23/30	0,181	1,94	0,73	5,10						
> 100 mg/l	19/37	0,244	1,74	0,68	4,43	9/46	0,558	1,39	0,46	4,25	7/46	0,738	1,24	0,35	4,39						
> 200 mg/l	16/40	0,131	2,08	0,80	5,40	4/51	0,152	2,12	0,49	9,29	7/46	0,738	1,24	0,35	4,39						
> 500 mg/l	8/48	0,058	2,73	0,97	7,72	3/52	0,939	1,08	0,14	8,18	3/50	0,378	1,95	0,44	8,57						
> 1000 mg/l	5/51	0,903	1,10	0,25	4,80	1/51	0,583	0,05	0,00	2732,40	2/51	0,031	5,31	1,17	24,17						
FLC-Q norm/path	14/42	0,133	0,48	0,19	1,25	22/34	0,106	0,46	0,18	1,18	21/32	0,270	1,88	0,61	5,78						
FLC > Median	26/30	0,721	0,84	0,33	2,14	26/29	0,704	1,20	0,47	3,03	27/26	0,371	1,56	0,59	4,09						
	EFS FLC bei ED			95% KI		EFS FLC nach ID1			95% KI		EFS FLC nach ID2			95% KI		EFS FLC vorCYC			95% KI		
	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	
FLC erhöht	68/2	0,938	1,08	0,15	7,93	37/11	0,078	0,48	0,22	1,09	32/11	0,639	0,81	0,34	1,95	42/11	0,212	0,57	0,24	1,37	
FLC > 2xNorm	48/8	0,818	0,88	0,31	2,54	29/19	0,367	0,70	0,33	1,51	29/14	0,487	0,75	0,33	1,70	31/22	0,911	0,96	0,46	2,01	
> 100 mg/l	38/18	0,825	0,92	0,42	1,99	19/29	0,456	1,35	0,62	2,94	19/24	0,399	1,41	0,64	3,11	21/32	0,245	1,55	0,74	3,23	
> 200 mg/l	35/21	0,887	1,06	0,50	2,25	16/32	0,377	1,45	0,64	3,30	14/29	0,751	1,15	0,49	2,68	15/38	0,328	1,48	0,67	3,28	
> 500 mg/l	28/28	0,725	1,14	0,56	2,31	10/38	0,985	1,01	0,38	2,69	10/33	0,667	1,23	0,48	3,11	11/42	0,733	1,17	0,47	2,90	
> 1000 mg/l	12/44	0,196	1,67	0,77	3,65	6/42	0,718	1,22	0,42	3,56	5/38	0,106	2,49	0,82	7,56	5/48	0,101	2,47	0,84	7,29	
FLC-Q norm/path	0/56	0	0	0	0	6/42	0,777	0,84	0,25	2,84	3/40	0,346	0,49	0,11	2,15	7/46	0,074	0,40	0,15	1,09	
FLC > Median	24/32	0,333	1,42	0,70	2,87	22/26	0,822	1,09	0,51	2,33	18/25	0,636	1,21	0,55	2,69	23/30	0,335	1,43	0,69	2,99	
> 75 mg/dl	42/14	0,938	1,03	0,45	2,40																
	EFS FLC vorHDT			95% KI		EFS FLC 3MHDT			95% KI		EFS FLC 9MHDT			95% KI							
	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere						
FLC erhöht	44/12	0,748	1,17	0,45	3,07	31/24	0,240	0,65	0,31	1,34	38/15	0,885	1,07	0,45	2,52						
FLC > 2xNorm	30/26	0,769	0,90	0,44	1,82	16/39	0,777	1,12	0,51	2,45	23/30	0,618	1,20	0,58	2,50						
> 100 mg/l	19/37	0,170	1,67	0,80	3,47	9/46	0,960	1,03	0,39	2,69	7/46	0,321	1,64	0,62	4,32						
> 200 mg/l	16/40	0,228	1,59	0,75	3,40	4/51	0,330	1,83	0,54	6,21	7/46	0,321	1,64	0,62	4,32						
> 500 mg/l	8/48	0,157	1,92	0,78	4,72	3/52	0,794	1,22	0,28	5,24	3/50	0,983	1,02	0,24	4,35						
> 1000 mg/l	5/51	0,991	1,01	0,30	3,34	1/54	0,435	0,04	0,00	118,07	2/51	0,115	3,22	0,75	13,80						
FLC-Q norm/path	14/42	0,633	0,83	0,38	1,81	22/34	0,700	0,87	0,42	1,78	21/32	0,013	3,15	1,28	7,76						
FLC > Median	26/30	0,335	1,43	0,69	2,99	26/29	0,658	0,85	0,41	1,76	27/26	0,968	1,02	0,49	2,11						

4.2.2 Fragestellung 2 - Einfluss der Reduktionsdynamik der sFLC-Werte der führenden Leichtkette auf das OS und EFS

Zur Analyse des Einflusses des relativen Abfalls der sFLC unter der Therapie wurde das Patientenkollektiv den folgenden Paarungen zugeteilt und das OS sowie das EFS innerhalb der einzelnen Paarungen mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier miteinander verglichen. Die Analyse erfolgte sowohl für das Gesamt- als auch für das IgH-Kollektiv.

Die hierbei vorgenommenen Paarungen waren:

Abfall der sFLC über 50% versus Abfall unter 50% des Wertes bei Erstdiagnose, Abfall des sFLC-Levels von über 75% versus Abfall unter 75%, Abfall von über 90% versus Abfall von unter 90% des Ausgangswertes bei ED. Zusätzlich wurde der Abfall von mehr als 90% versus Abfall von weniger als 90% des Ausgangswertes bei ED unter Ausschluss der Patienten, die zum Zeitpunkt der ED einen sFLC-Wert von erstens: über 100 mg/l und zweitens: über 300 mg/l boten, analysiert. Diese Analysen wurden sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für das IgH-Kollektiv durchgeführt. Zusätzlich wurde der Einfluss einer Reduktion der sFLC-Werte von weniger als 65%, zwischen 66 und 88% und 89 bis 100% gegenüber des Ausgangswertes bei ED nach dem ersten Induktionszyklus untersucht, ohne den Nachweis eines signifikanten Einflusses auf das EFS oder OS erbringen zu können (vgl. Tabelle 9, Tabelle 10).

Im Rahmen dieser Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Dynamik des Abfalls der sFLC-Werte in Bezug auf das OS. Allerdings ließ sich in Bezug auf das EFS im Gesamtkollektiv zeigen, dass ein Abfall von über 50% gegenüber dem Ausgangswert der sFLC vorCYC einen negativen Einfluss auf das EFS zu haben scheint ($p=0,037$; HR 3,578; 95%-KI 1,082-11,827; Abbildung 5a). Im IgH-Kollektiv ließ sich diese Beobachtung nur mit abgeschwächter Signifikanz bestätigen ($p=0,078$; HR 2,965; 95%-KI 0,885-9,936). Ferner ließ sich ein statistisch nicht signifikanter Trend hin zu einem positiven Einfluss eines über 50 prozentigen Abfalls der sFLC 9 Monate nach HDT feststellen ($p=0,54$; HR 3,232; 95%-KI 0,981-10,647; Abbildung 5b). In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Untersuchungen zur Reduktionsdynamik der sFLC des Gesamtkollektivs und in Tabelle 10 die Ergebnisse des IgH-Kollektivs zusammengefasst.

Tabelle 9 – Auswertung Gesamtkollektiv									
	OS FLC ED - ID1			OS FLC ED-ID2			OS FLC ED-vorCYC		
Relative Reduktion sFLC	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)
Abfall > 50%	34/17	0,941	1,041 (0,364-2,975)	33/10	0,593	1,428 (0,386-5,285)	44/12	0,998	0,992 (0,362-3,016)
Abfall > 75%	21/30	0,984	1,010 (0,384-2,656)	20/23	0,339	0,560 (0,171-1,838)	23/33	0,134	0,428 (0,141-1,300)
Abfall > 90%	12/39	0,919	0,944 (0,307-2,900)	9/34	0,267	0,314 (0,041-2,427)	16/40	0,609	0,748 (0,246-0,277)
Abfall > 90% CutOff 100	10/26	0,99	0,992 (0,262-3,747)	7/26	0,535	0,516(0,064-4,156)	14/28	0,982	1,014 (0,311-3,306)
Abfall > 90% CutOff 300	10/22	0,913	0,927 (0,239-3,594)	6/23	0,547	0,525 (0,064-4,275)	13/25	1,0	1,000 (0,299-3,352)
<65 %	23/28	0,676	1,170 (0,560-2,446)						
66-88 %	15/36	0,602	1,226 (0,571-2,613)						
89-100 %	13/38	0,346	0,664 (0,284-1,556)						
	OS FLC ED - vorHDT			OS FLC ED - M3HDT			OS FLC ED - M9HDT		
Relative Reduktion sFLC	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)
Abfall > 50%	47/16	0,826	0,899 (0,348-2,321)	59/7	0,629	1,434 (0,333-6,169)	50/11	0,727	1,248 (0,360-4,325)
Abfall > 75%	34/29	0,271	0,614 (0,258-1,461)	46/20	0,983	1,011 (0,392-2,606)	46/15	0,593	1,357 (0,442-4,116)
Abfall > 90%	22/41	0,416	0,674 (0,261-1,743)	39/27	0,332	1,571 (0,631-3,908)	36/25	0,678	1,223 (0,473-3,165)
Abfall > 90% CutOff 100	22/26	0,495	0,681 (0,246-1,883)	39/11	0,151	2,980 (0,671-13,242)	35/12	0,376	1,786 (0,495-6,448)
Abfall > 90% CutOff 300	21/21	0,434	0,650 (0,221-1,913)	35/8	0,385	1,954 (0,431-8,849)	32/9	0,414	1,887 (0,411-8,666)0
	EFS FLC ED - ID1			EFS FLC ED -ID2			EFS FLC ED - vorCYC		
Relative Reduktion sFLC	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)
Abfall > 50%	34/17	0,666	0,838 (0,376-1,896)	33/10	0,770	1,145 (0,461-2,842)	44/12	0,037	3,578 (1,082-11,827)
Abfall > 75%	21/30	0,312	0,681 (0,323-1,434)	20/23	0,302	0,665 (0,307-1,442)	23/33	0,531	0,795 (0,387-1,630)
Abfall > 90%	13/39	0,479	0,744 (0,317 - 1,746)	9/34	0,418	0,668 (0,252-1,773)	16/40	0,673	1,176 (0,555-2,489)
Abfall > 90% CutOff 100	10/26	0,690	0,823 (0,316-2,142)	7/26	0,538	0,708 (0,236-2,126)	14/28	0,647	1,211 (0,534-2,749)
Abfall > 90% CutOff 300	10/22	0,662	0,808 (0,304-2,130)	6/23	0,698	0,802 (0,262-2,451)	13/25	0,528	1,310 (0,565-3,037)
<65 %	23/28	0,853	0,913 (0,347-2,401)						
66-88 %	15/36	0,657	1,254 (0,463-3,396)						
89-100 %	13/38	0,797	0,863 (0,280-2,656)						
	EFS FLC ED - vorHDT			EFS FLC ED - M3HDT			EFS FLC ED - M9HDT		
Relative Reduktion sFLC	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)	n1/n0	p-Wert	HR (95% KI)
Abfall > 50%	47/16	0,233	1,653 (0,724-3,770)	59/7	0,498	1,507 (0,461-4,931)	50/11	0,054	3,232 (0,981-10,647)
Abfall > 75%	34/29	0,732	1,121 (0,584-2,150)	46/20	0,149	1,685 (0,767-3,705)	46/15	0,433	1,397 (0,606-3,221)
Abfall > 90%	22/41	0,690	0,871 (0,441-1,718)	39/27	0,401	1,338 (0,678-2,640)	36/25	0,472	1,289 (0,645-2,578)
Abfall > 90% CutOff 100	22/26	0,681	0,854 (0,404-1,808)	39/11	0,210	1,863 (0,704-4,933)	35/12	0,903	1,052 (0,463-2,393)
Abfall > 90% CutOff 300	21/21	0,659	0,838 (0,381-1,840)	35/8	0,421	1,555 (0,531-4,559)	32/9	0,908	1,056 (0,421-2,648)

Tabelle 10 – Auswertung IgH-Kollektiv																		
Overall Survival	OS FLC nach ID1			95% KI			OS FLC nach ID2			95% KI			OS FLC vorCYC			95% KI		
Relative Reduktion sFLC	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere			
Abfall > 50%	28/15	0,809	1,15	0,36	3,67	27/8	0,947	0,96	0,25	3,65	35/11	0,774	0,85	0,27	2,66			
Abfall > 75%	17/26	0,665	0,80	0,28	2,25	15/20	0,105	0,28	0,06	1,30	17/29	0,168	0,41	0,12	1,46			
Abfall > 90%	9/34	0,601	0,71	0,20	2,54	8/27	0,263	0,31	0,04	2,42	12/34	0,570	0,69	0,20	2,46			
Abfall > 90% CutOff 100	7/21	0,610	0,66	0,14	3,22	6/19	0,576	0,55	0,07	4,55	10/22	0,963	1,03	0,27	4,00			
Abfall > 90% CutOff 300	7/17	0,576	0,63	0,13	3,15	5/16	0,580	0,54	0,06	4,67	9/19	0,910	1,08	0,27	4,34			
<65 %	20/23	0,994	1,00	0,36	2,83													
66-88 %	13/30	0,515	1,41	0,50	3,98													
89-100 %	10/33	0,494	0,64	0,18	2,28													
	OS FLC vorHDT			95% KI			OS FLC 3MHDT			95% KI			OS FLC 9MHDT			95% KI		
Relative Reduktion sFLC	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere			
Abfall > 50%	35/15	0,729	0,84	0,31	2,27	46/7	0,568	1,54	0,35	6,76	38/11	0,722	1,26	0,35	4,53			
Abfall > 75%	23/27	0,173	0,48	0,17	1,38	35/18	0,750	0,85	0,31	2,30	34/15	0,616	1,35	0,42	4,33			
Abfall > 90%	15/35	0,378	0,60	0,20	1,85	29/24	0,680	1,23	0,47	3,23	27/22	0,874	0,92	0,32	2,63			
Abfall > 90% CutOff 100	15/20	0,396	0,59	0,18	1,98	29/8	0,449	1,81	0,39	8,33	26/9	0,829	1,16	0,30	4,57			
Abfall > 90% CutOff 300	14/16	0,452	0,61	0,17	2,19	25/6	0,909	1,10	0,23	5,23	23/7	0,903	1,10	0,22	5,50			
Event Free Survival	EFS FLC nach ID1			95% KI			EFS FLC nach ID2			95% KI			EFS FLC vorCYC			95% KI		
Relative Reduktion sFLC	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere			
Abfall > 50%	28/15	0,895	1,06	0,44	2,57	27/8	0,869	1,09	0,40	2,96	35/11	0,078	2,97	0,88	9,94			
Abfall > 75%	17/26	0,304	0,66	0,30	1,46	15/20	0,247	0,59	0,25	1,43	17/29	0,638	0,82	0,37	1,85			
Abfall > 90%	9/34	0,511	0,73	0,29	1,86	8/27	0,643	0,79	0,29	2,15	12/34	0,562	1,28	0,56	2,95			
Abfall > 90% CutOff 100	7/21	0,693	0,81	0,27	2,36	6/19	0,856	0,90	0,28	2,84	10/22	0,560	1,32	0,52	3,36			
Abfall > 90% CutOff 300	7/17	0,695	0,80	0,27	2,41	5/16	0,883	1,09	0,33	3,59	9/19	0,389	1,53	0,58	4,03			
<65 %	20/23	0,730	1,15	0,52	2,56													
66-88 %	13/30	0,553	1,28	0,57	2,88													
89-100 %	10/33	0,347	0,64	0,25	1,62													
	EFS FLC vorHDT			95% KI			EFS FLC 3MHDT			95% KI			EFS FLC 9MHDT			95% KI		
Relative Reduktion sFLC	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere	n1/n0	p-Wert	HR	obere	untere			
Abfall > 50%	35/15	0,457	1,38	0,59	3,24	46/7	0,546	1,45	0,44	4,81	38/11	0,062	3,17	0,94	10,62			
Abfall > 75%	23/27	0,667	0,85	0,41	1,78	35/18	0,571	1,27	0,56	2,87	34/15	0,510	1,34	0,56	3,20			
Abfall > 90%	15/35	0,477	0,75	0,34	1,66	29/24	0,698	1,16	0,55	2,43	27/22	0,994	1,00	0,46	2,17			
Abfall > 90% CutOff 100	15/20	0,407	0,68	0,28	1,68	29/8	0,421	1,57	0,52	4,70	26/9	0,426	0,69	0,27	1,73			
Abfall > 90% CutOff 300	14/16	0,546	0,74	0,28	1,95	25/6	0,551	1,46	0,42	5,08	23/7	0,626	0,77	0,27	2,20			

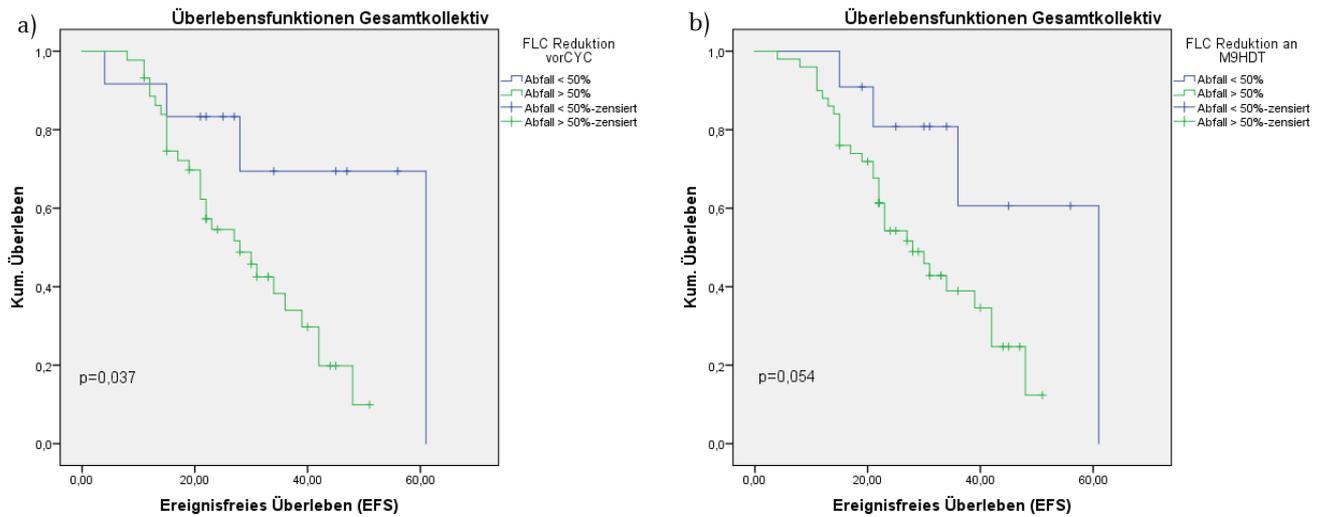


Abbildung 5 a und b Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier

5a) zeigt das EFS bei einer Reduktion der sFLC-Werte von >50% im Vergleich zu einer Reduktion von < 50% vor Stammzellmobilisierung. 5b) zeigt das EFS bei einer Reduktion der sFLC-Werte von >50% im Vergleich zu einer Reduktion von < 50% im neunmonatigem *Follow-Up*.

4.2.3 Fragestellung 3 – Korrelation zwischen der Reduktion der sFLC und der Reduktion des Paraproteins unter HDT

Im Rahmen dieser Fragestellung wurde überprüft, ob die Höhe des relativen Abfalls der sFLC-Werte mit der Höhe des relativen Abfalls des Paraproteins korreliert ist. Hierzu wurde der relative Abfall in Bezug auf die Werte bei Erstdiagnose für die sFLC und das Paraprotein ermittelt. Folgend wurden die Mittelwerte der so gebildeten Paare jeweils zu den Zeitpunkten ID1, ID2, vorCYC, vorHDT, M3HDT und M9HDT mittels zweiseitigem T-Test für unabhängige Variablen miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die sFLC und das Paraprotein in gleichem Maße über die Therapie abzufallen scheinen und keiner dieser Werte durch sein Verhalten unter der Therapie eine weitergehende Analyse in Bezug auf ein besseres Ansprechen und damit auf eine bessere Überlebensabschätzung zulässt. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 11 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 11 – Korrelation zwischen Reduktion sFLC und PP								
Messintervall	Abfall FLC / Abfall Paraprotein	N	Mittelwert	Standardabweichung	p T-Test	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
							Untere	Obere
ED zu ID1	Abfall FLC	58	42,71	66,74	0,674	5,29	-19,63	30,20
	Abfall Paraprotein	33	37,42	35,56				
ED zu ID2	Abfall FLC	53	26,77	136,68	0,306	-25,34	-74,30	23,63
	Abfall Paraprotein	32	52,11	32,27				
ED zu vorCYC	Abfall FLC	65	47,93	67,47	0,559	-6,36	-27,91	15,18
	Abfall Paraprotein	43	54,29	27,83				
ED zu vor HDT	Abfall FLC	70	47,92	108,41	0,330	-15,15	-45,80	15,50
	Abfall Paraprotein	51	63,07	24,66				
ED zu M3HDT	Abfall FLC	69	41,91	236,25	0,383	-29,91	-97,51	37,70
	Abfall Paraprotein	49	71,81	40,16				
ED zu M9HDT	Abfall FLC	66	37,29	174,70	0,295	-27,61	-79,63	24,42
	Abfall Paraprotein	46	64,90	39,75				

4.2.4 Fragestellung 4 – sind die absoluten Höhen der sFLC mit Funktionsstörungen der Niere assoziiert?

Im Rahmen dieser Fragestellung wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der absoluten Höhe der sFLC-Werte und einer Funktionsstörung der Niere (*renal impairment*, RI) besteht. Hierbei wurde das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung bei erhöhten Serumkreatinin-Werten von über 0,9 mg/dl angenommen. Verglichen wurden die Mittelwerte der sFLC der Patientengruppe mit RI versus die der Gruppe ohne RI zu den Zeitpunkten ED, vorHDT, M3HDT und M9HDT. Hierbei zeigte sich, dass die sFLC-Mittelwerte der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu den Zeitpunkten ED ($p=0,026$ / $95\%KI=35,04-533,89$) und vor HDT ($p=0,014$ / $95\%KI=16,31-138,02$) signifikant höher lagen. Zu den Zeitpunkten im drei- und neunmonatigen *Follow-Up* bestand kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte beider Gruppen. Die Abbildung 6a und b zeigen die Lage der Mittelwerte der verglichenen Paarungen zu den Zeitpunkten, an denen sich die signifikanten Unterschiede feststellen ließen. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Untersuchung zusammengefasst.

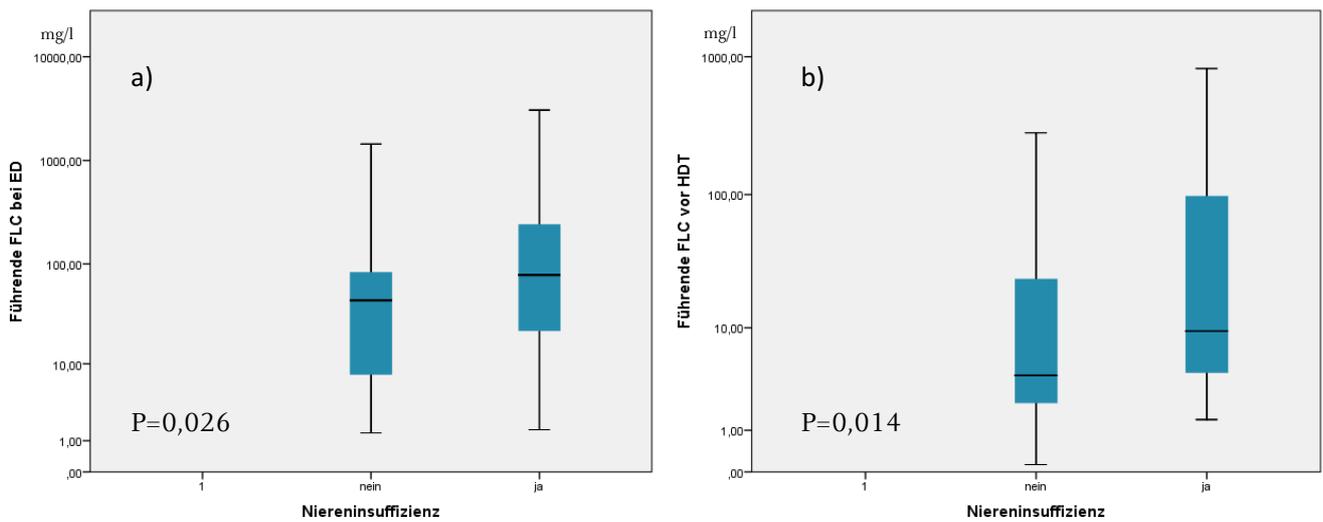


Abbildung 6a und b Vergleich der Mittelwerte der absoluten sFLC Höhen

Die Abbildung zeigt die Lage der Mittelwerte der sFLC bei ED (a) und vor HDT (b) für Patienten mit und ohne RI als Box-Whisker-Plot in logarithmischer Skalierung der Ordinatenachse.

Tabelle 12 – Korrelation von sFLC und Kreatinin								
Zeitpunkt FLC-Messung	Kreatinin >0,9 mg/dl	N	Mittelwert	Standard- abweichung	T Test Signifikanz	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall	
							Untere	Obere
ED	ja	30	392,79	719,34	0,026	284,46	35,04	533,89
	nein	38	108,32	247,28				
vorHDT	ja	20	98,30	200,97	0,014	77,26	16,31	138,20
	nein	48	21,04	46,31				
M3HDT	ja	21	19,45	40,61	0,218	9,76	-5,91	25,42
	nein	7	9,69	23,77				
M9HDT	ja	2	81,92	295,06	0,141	71,42	-24,32	167,16
	nein	38	10,50	22,73				

4.2.5 Fragestellung 5 - Ist die absolute Höhe der sFLC zu einem bestimmten Therapiezeitpunkt mit dem Ansprechen vor HDT und der BR im Follow-Up assoziiert?

Im Rahmen dieser Fragestellung wurde überprüft, ob die absoluten Höhen der sFLC-Werte zu bestimmten Therapiezeitpunkten das Ansprechen vor HDT oder im *Follow-Up*

vorhersagen können. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die als Ansprechen eine CR oder eine SD oder PD aufwiesen (n<5) wurde das Patientenkollektiv für diese Auswertung in eine *Responder*- und *Non-Responder*-Gruppe unterteilt. In die *Responder*-Gruppe wurden die Patienten gefasst, die zum untersuchten Zeitpunkt ein Ansprechen im Sinne einer CR/sCR PR und vgPR aufwiesen. In die *Non-Responder*-Gruppe entfielen die Patienten, bei denen sich zum untersuchten Zeitpunkt ein SD oder ein PD als Ansprechen auf die Therapie erheben ließ. Untersucht wurde die Lage der Mittelwerte der sFLC innerhalb der gebildeten Gruppen (Responer / Non-Responder) zu den Zeitpunkten bei ED, nach ID1, vorCYC und vor HDT.

Innerhalb dieser Gruppen ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Lage der Mittelwerte für die absoluten Höhen der sFLC zu den vier untersuchten Zeitpunkten feststellen.

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der T-Test-Analysen zu den vier Untersuchungszeitpunkten zusammengefasst. Die Auswertung der Fragestellung bei einer Gruppenteilung der Patienten entsprechend der Remissionsraten und ein Vergleich dieser Gruppen untereinander lieferte aufgrund der teils sehr geringen Fallzahlen innerhalb der miteinander verglichenen Gruppen keine sinnvoll zu verwendenden Ergebnisse.

Tabelle 13 – Korrelation von sFLC und bestem Ansprechen nach HDT								
Zeitpunkt FLC-Messung	Responder / Non-Responder	N	Mittel- wert	Standard- abweichung	T-Test Signifikanz	Mittlere Differenz	95% CI	
							Untere	Obere
ED	Responder	15	374,45	827,34	0,229	183,22	-118,00	484,43
	NonResponder	55	191,24	400,89				
ID1	Responder	11	71,38	170,81	0,880	-8,08	-114,52	98,36
	NonResponder	47	79,46	155,86				
vorCYC	Responder	13	54,34	152,70	0,671	-19,76	-112,39	72,87
	NonResponder	52	74,10	148,71				
vor HDT	Responder	15	11,42	18,34	0,235	-40,94	-109,08	27,21
	NonResponder	55	52,36	131,23				

4.2.6 Fragestellung 6 - zeigt der Anstieg der sFLC aus dem Plateau nach HDT ein Rezidiv früher an als der Wiederanstieg des Paraproteins?

In diesem Zusammenhang wurde untersucht, ob der erneute Anstieg der sFLC aus dem Plateau nach HDT den Beginn eines Rezidivs früher erkennen lässt, als der erneute Anstieg des Paraproteins. Hierzu wurden innerhalb der Rezidivkohorte (n=41) unter Ausschluss der Patienten mit Leichtkettenmyelom (n=8) die Zeitpunkte des Anstiegs der Paraprotein-Werte mit den Zeitpunkten des Anstiegs der sFLC-Werte nach HDT verglichen. Es wurde für das Paraprotein ein Überschreiten des Normbereichs als Wiederanstieg und somit Rezidivbeginn gewertet. Für die sFLC werteten wir einen Anstieg um mehr als 25% aus dem Plateau nach HDT als signifikanten Anstieg im Sinne der Fragestellung.

Die zu untersuchende Kohorte zeigte einen Patientenumfang von n=33. Bei insgesamt 16 Patienten (48,49%) erfolgte die Diagnosestellung des Rezidivs anhand eines isolierten Paraproteinanstiegs. Bei 7 Patienten (21,21%) erfolgte der erneute Anstieg der sFLC-Werte zeitgleich mit dem Ansteigen des Paraproteins. Es ließen sich 10 Patienten (30,30%) identifizieren, bei denen ein Anstieg der sFLC-Werte vor Diagnosestellung des Rezidivs bzw. dem Wiederansteigen des Paraproteins zu erkennen war. Der Wiederanstieg der sFLC lag hierbei im Median 75 Tage vor dem Wiederanstieg des Paraproteins (Spannweite: 32 - 183 Tage). Es wurden die Überlebenszeiten der so gebildeten Gruppen nach Kaplan-Meier verglichen und jeweils die Hazard-Ratio mittels Cox-Regressionsmodell erstellt. Es zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend ($p=0,083$, $HR=0,314$ [0,085;1,161]) zu einer verkürzten Überlebenszeit im Falle eines Anstiegs der sFLC-Werte zeitgleich mit dem Paraprotein im Vergleich zu der verbleibenden Patientengruppe, bestehend aus den Patienten, bei denen der Anstieg der sFLC zeitlich vor dem Anstieg des Paraproteins oder die Diagnosestellung des Rezidivs alleinig über den Wiederanstieg des Paraproteins gestellt wurde (mediane Überlebenszeit 8 vs. 21 Monate). Abbildung 7 zeigt die zur Untersuchung gehörende Kaplan-Meier-Kurve.

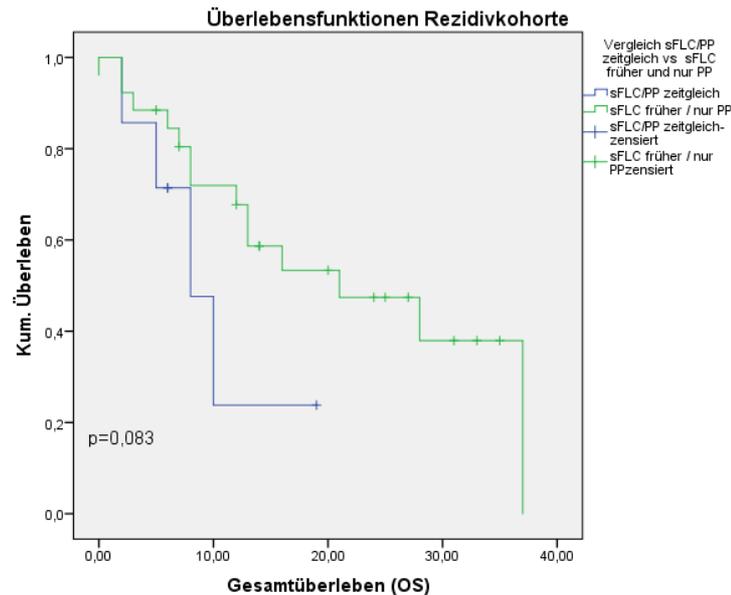


Abbildung 7 OS nach Kaplan-Meier – blau: sFLC-Anstieg zeitgleich mit PP; grün: sFLC Anstieg vor PP, oder alleiniger Anstieg PP

4.2.7 Fragestellung 7- welchen Einfluss haben die sFLC auf das OS des Patientenkollektivs ab dem Rezidivzeitpunkt

Im Rahmen dieser Fragestellung wurde untersucht, ob die absolute Höhe der sFLC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Krankheitsrezidivs Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hat. Hierzu wurde die Rezidivkohorte (n=41) entsprechend ihrer sFLC-Werte zum Zeitpunkt des Rezidivs in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe mit sFLC-Werten >1000 mg/l und die zweite Gruppe mit sFLC-Werten von <1000 mg/l. Die Überlebenszeiten der Gruppen wurden mittels Kaplan-Meier Berechnung und die Hazard-Ratio nach dem Modell der Cox-Regression erstellt. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit der beiden Gruppen (p=0,177, HR=1,82 [0,763;4,328]). Die Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der entsprechenden Untersuchung

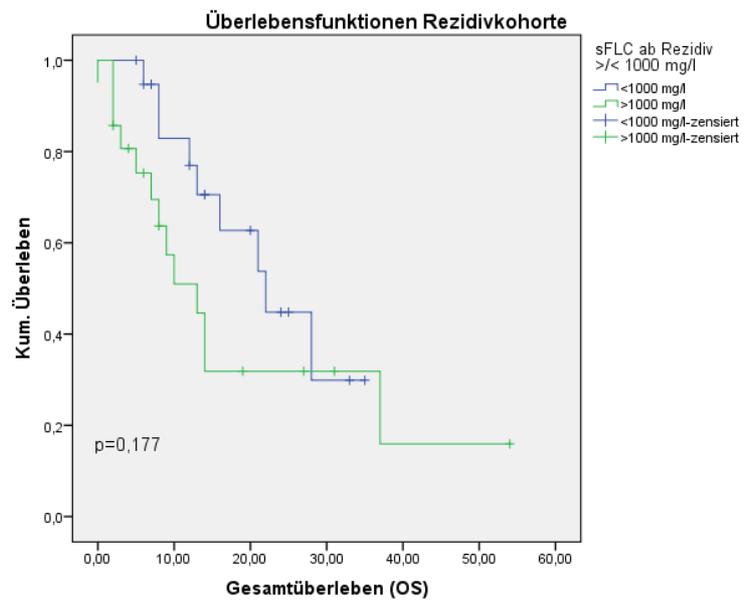


Abbildung 8 OS nach Kaplan-Meier - blau: sFLC bei Rezidivdiagnose unter 1000 mg/l; grün: sFLC bei Rezidivdiagnose über 1000 mg/l

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Die retrospektiv erfassten und im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysierten Daten stammen aus dem Kollektiv von 132 konsekutiven Patienten, die in der Zeit von 2004 bis 2009 nach dem Düsseldorfer Myelomprotokoll mit einer HDT und sich anschließender aPBSCT behandelt wurden. Es erfolgte ein Ausschluss von 62 Patienten aufgrund einer unvollständigen Dokumentation der erhobenen Parameter zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Bei diesen Patienten ließ sich keine Analyse im Sinne der festgelegten Fragestellung durchführen.

Es wurden 70 Patienten analysiert, bei denen sFLC-Werte zu den Zeitpunkten ED, ID1, vorCYC, vor HDT, sowie im drei und neunmonatigen *Follow-Up* (M3HDT, M9HDT) vorhanden waren.

Die Eigenschaften des im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs, stimmen in wesentlichen Teilen mit denen vergleichbarer Studien überein.⁶⁶⁻⁶⁹ Insbesondere in Bezug auf das mediane Erkrankungsalter, das EFS und OS sowie die Verteilung der IG-Subgruppen sind die vorliegenden Patienteneigenschaften vergleichbar.

5.2 Freie Serumleichtketten und ihr prognostischer Wert

5.2.1 Absolute Höhen der freien Leichtketten und ihr Einfluss auf OS und EFS sowie die Remissionsraten - Diskussion der Fragestellungen 1 und 5

Die Möglichkeit über die absoluten Höhen der sFLC bei ED oder zu einem bestimmten Therapiezeitpunkt verlässliche Rückschlüsse auf das OS oder das EFS ziehen zu können, lässt sich anhand unserer Daten nicht sicher ableiten. Die im Rahmen dieser Arbeit

durchgeführten Untersuchungen zum Einfluss der absoluten Höhen der sFLC-Werte zeigten in der überwiegenden Anzahl der Analysen keinen statistisch signifikanten Effekt auf das OS oder das EFS des Patientenkollektivs. Lediglich das Vorliegen extrem hoher sFLC-Spiegel von über 1000 mg/l nach der Induktionstherapie scheint von prognostischem Wert in Bezug auf das OS zu sein. Anderslautende Ergebnisse, die den absoluten Höhen der sFLC einen prognostischen Effekt zusagen, lieferten im Vergleich hierzu Van Rhee et al. 2007 im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie mit 303 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eingeschlossenen Patienten. Hier beschreiben die Autoren die negative Auswirkung eines erhöhten sFLC-Levels zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von über 75mg/dl auf das OS nach zwei Jahren und das EFS⁷⁰ insgesamt. In der hier vorliegenden Untersuchung ließ sich dieser explizite Effekt in Bezug auf das EFS weder für das Gesamt- noch für das IgH-Kollektiv auf statistisch signifikantem Niveau nachweisen (vgl. Tabelle 7, Tabelle 8). Ergänzend beschreiben van Rhee et al. in der oben genannten Analyse einen negativen Effekt einer raschen sFLC-Reduktion von über 86% des Ausgangswertes während der Induktionstherapie auf das OS und das EFS (vgl. Kapitel 5.2.2). In unserer Analyse des Gesamt-, sowie des IgH-Kollektivs konnten wir im Vergleich zu diesen Beschreibungen beobachten, dass Patienten, die über die Induktionstherapie eine Normalisierung des Leichtkettenquotienten zeigen, ein reduziertes EFS aufzuweisen scheinen (vgl. Abbildung 4c und d). Zwar zeigt sich dieser Effekt bei der Analyse auf einem Niveau von $p < 0,1$ nicht signifikant, ($p_{GK} = 0,062$; $p_{IgH} = 0,074$) jedoch lässt sich diese Beobachtung mit der Van Rhees in Einklang bringen. So ermöglicht eventuell nicht allein die rasche Reduktion der sFLC während der Induktionstherapie einen aggressiven Myelomtyp zu identifizieren, sondern auch die Normalisierung des Leichtkettenquotienten im gleichen Therapieabschnitt. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die Annahme, dass ein stark proliferatives MM zwar gut auf die Therapie anspricht, im Gegenzug aber auch schnell Resistenzen entwickelt. Einen gegenteiligen Effekt beschrieben allerdings Alhaj Moustafa et al. 2015 im Rahmen ihrer ebenfalls retrospektiv angelegten Analyse von 1346 Patienten mit neudiagnostiziertem MM. Hier zeigt sich in einer Subgruppenanalyse von 449 Patienten, die ein schlechteres Ansprechen als eine CR nach *First-Line* Therapie aufwiesen, ein signifikant positiver Effekt einer Normalisierung des sFLC-Quotienten unter der *First-Line* Therapie auf das EFS und das OS.⁷¹ Einschränkend sei angemerkt, dass durch die vorgenommene Subgruppeneinteilung und eine abweichende

Schwerpunktsetzung in der Fragestellung der Analyse eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zu der hier vorliegenden Arbeit besteht. Ferner unterscheiden sich aufgrund des teilweise großen zeitlichen Abstands der Erstdiagnosen zueinander die Regime der Induktionstherapien erheblich. Während früher Triplechemotherapien verwendet wurden, wird heute vornehmlich eine Bortezomib-haltige Therapie bevorzugt. Da hierdurch eine erhebliche Prognoseverbesserung erzielt wurde, sind Ergebnisse aus der frühen und aktuellen Ära schwer vergleichbar.

Einen weiteren prognostischen Wert des Leichtkettenquotienten beobachteten Snoozek et al. 2008 in einer retrospektiv durchgeführten Analyse von 790 bei Diagnosestellung asservierten Patientenseren für den Zeitpunkt der Erstdiagnose.⁴⁶ Snoozek et al. beschreiben hier einen negativen Effekt eines zum Zeitpunkt der Erstdiagnose pathologischen Leichtkettenquotienten auf das OS. Auch die Arbeitsgruppe von Sobh et al. konnte 2010 in einer retrospektiven Analyse von 118 Patienten einen prognostischen Effekt des Leichtkettenquotienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in Bezug auf das OS und insbesondere des EFS des untersuchten Patientenkollektivs aufzeigen.⁷² Vergleichbare Ergebnisse lieferte hierzu die Arbeitsgruppe um Radovic et al. in ihrer Analyse aus dem Jahr 2012 von 101 Patienten mit MM und primärer Amyloidose.⁷³ Im Rahmen unserer Untersuchung ließ sich dieser Effekt, trotz vergleichbarer Eigenschaften der Patientenkollektive, auf keinem statistisch signifikanten Niveau nachweisen. Lediglich eine Normalisierung des Leichtkettenquotienten neun Monate nach HDT zeigt im Rahmen unserer Analyse ein signifikant verbessertes EFS im Gesamt-, sowie im IgH-Kollektiv (vgl. Tabelle 7, Tabelle 8).

Abschließend lässt sich festhalten, dass die absoluten Höhen der sFLC zumindest im Falle einer sehr ausgeprägten monoklonalen Produktion einen aggressiven Myelomtyp erkennen lassen. Auch die Ergebnisse unserer Untersuchungen liefern Hinweise darauf, dass der Leichtkettenquotient zur Beurteilung und Abschätzung einer individuellen Prognose einen differenzierten Blick auf das Patientengut erfordert. Vor allem scheint er insbesondere in Kombination mit weiteren Risikofaktoren die individuelle Prognoseabschätzung des einzelnen Patienten weiter differenzieren zu können.

Nach Betrachtung unserer Ergebnisse unter Berücksichtigung der vorbeschriebenen Zusammenhänge in der Fachliteratur unterstützen wir den Vorschlag von Alhaj Moustafa

et al., den Leichkettenquotienten regelhaft zur Beurteilung der Krankheitsremission heranzuziehen.⁷¹

5.2.2 Dynamik in der Reduktion der sFLC-Werte

Im Rahmen unserer Analyse zur Reduktionsdynamik der sFLC-Werte unter der Induktions- und Hochdosistherapie konnten wir keinen statistisch signifikanten Einfluss der Reduktionsdynamik in Bezug auf das OS des Patientenkollektivs feststellen. In Bezug auf das EFS hingegen zeigte sich in unserer Analyse ein signifikant erhöhtes EFS bei einer Reduktion der führenden sFLC von nicht mehr als 50% des Ausgangswertes bei Erstdiagnose zum Zeitpunkt einer erfolgten Induktionstherapie bzw. vor Stammzellmobilisation ($p=0,037$; $HR=3,578$; $95\%KI: 1.082-11,827$). (Vgl. Abbildung 5a und Tabelle 9)

Hinweise auf einen negativen Einfluss einer steilen Reduktion der sFLC-Werte unter der Induktionstherapie konnten bereits van Rhee et al. im Rahmen ihrer prospektiv angelegten Studie zur Tandemtherapie im Jahr 2007 liefern.⁷⁰ Allerdings zeigte sich hier der Abfall der sFLC-Werte von über 86% vor dem zweiten Zyklus und von über 96% vor Transplantation (jeweils oberste Tertile) assoziiert mit einem signifikant reduzierten OS und EFS. Unsere kontraintuitiven Beobachtungen in Bezug auf das EFS bestätigen, dass eine starke Reduktion der sFLC von über 50% unter Induktionstherapie insgesamt mit einem reduzierten EFS einherzugehen scheint. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung wäre, dass ein hochproliferativer Tumor zwar deutlich auf eine Therapie anspricht, allerdings ebenso schnell Resistenzen entwickelt. Vergleichbare Ergebnisse zu der Frage nach einem günstigen Reduktionsverhältnis der sFLC-Werte über die Therapie finden sich in den Analysen von Dispenzieri et al. bereits 2008. Hier bezeichnen die Autoren eine Reduktion zwischen 40 und 50 % als prognostisch besonders günstig.⁷⁴ In Bezug auf das OS lassen sich diese Beobachtungen in unserer Analyse nicht wiederfinden.

In einer Analyse von 40 Patienten aus dem Jahr 2011 zeigen Dytthfeld et al. in Bezug auf die Reduktion der sFLC-Werte gegenteilige Beobachtung.⁷⁵ Hier scheint eine starke Reduktion der sFLC-Werte von über 90% nach 2 Zyklen Induktionstherapie (Bortezomib, Doxorubicin,

Dexamethason) mit einer erhöhten Rate an VGPR und demzufolge mit einem verbesserten OS und EFS einherzugehen. In einer prospektiv angelegten Analyse von 36 neudiagnostizierten MM Patienten konnten Hansen et al. ebenfalls bestätigen, dass eine rapide Reduktion der sFLC unter Therapie mit dem Erreichen einer VGPR und einem verbesserten OS und EFS assoziiert ist.⁷⁶

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Beobachtung der Reduktion der sFLC-Werte bereits zu einem frühen Therapiezeitpunkt bedeutsame Risikoabschätzungen zulassen könnten. Nach Betrachtung unserer Ergebnisse vor dem Hintergrund der Beschreibungen in der aktuellen Fachliteratur lässt sich allerdings feststellen, dass der Einfluss des Reduktionsverhaltens der sFLC unter Therapie nicht hinreichend durch untereinander vergleichbare Analysen geklärt ist. Für genauere Aussagen hierzu bedarf es weiterer Untersuchungen, welche die vorliegenden Ergebnisse bestätigen und insbesondere vergleichbare Fragenstellungen und Therapieansätze bieten.

5.2.3 Korrelation in der Reduktion von sFLC-Werten und Paraprotein

Um zu überprüfen, ob ein Unterschied in der Reduktion der sFLC-Werte im Vergleich zur Reduktion des Paraproteins besteht, wurden die Mittelwerte des prozentualen Anteils der Reduktion zu den einzelnen Therapiezeitpunkten miteinander verglichen.

In unserer Analyse konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der Lage der Mittelwerte der beiden untersuchten Parameter feststellen. Hintergrund der Analyse ist die Vorstellung, dass ein identisches Reduktionsverhalten von sFLC und Paraprotein es ermöglicht, die Reduktionsdynamik der sFLC unter Therapie stärker in die Beurteilung der Krankheitsaktivität mit einzubeziehen. Insbesondere aufgrund ihrer deutlich verkürzten Halbwertszeit gegenüber den intakten Immunglobulinen können sFLC ein Ansprechen auf die Therapie nahezu in Echtzeit anzeigen.^{49,50} Der sich hieraus ergebende prognostische Nutzen war am Anfang unserer Analysen nicht hinreichend untersucht. Zwar wird die Messung der absoluten Differenzen zwischen involvierter und nicht involvierter sFLC über

den Verlauf der Therapie in der Literatur empfohlen,^{39,44} doch sprechen mittlerweile mehrere Analysen dafür, dass die sequenzielle Bestimmung der sFLC-Werte im Vergleich zur Paraproteinmessung mittels sIFE und/oder SPE keinen signifikant früheren Zeitpunkt eines Therapieansprechens erkennen lässt.^{77,78} Die im Rahmen dieser Analyse hervorgebrachten Ergebnisse bestätigen diesen Sachverhalt.

5.2.4 Absolute Höhe der sFLC und Nierenfunktionsstörungen

Nierenfunktionsstörungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben einen negativen Effekt auf das Gesamtüberleben der Patienten mit neudiagnostiziertem MM⁷⁹. In der vorliegenden Arbeit wurde der Schwerpunkt allerdings nicht auf den Zusammenhang zwischen MM und Nierenerkrankungen gelegt. Inwiefern das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung mit der absoluten Höhe der sFLC korreliert ist, war zu Beginn unserer Untersuchungen nicht hinreichend beschrieben. Anmerkend sei erwähnt, dass an dieser Stelle lediglich die Korrelation der sFLC-Höhen mit dem als Surrogatparameter für eine kompromittierte Nierenfunktion verwendeten Serumkreatinin⁸⁰ untersucht wurde. Das tatsächliche Ausmaß und die klinische Erscheinungsform der renalen Schädigung waren nicht im Fokus unserer Untersuchungen. Zur Beurteilung der Nierenfunktion werteten wir ein Serumkreatinin oberhalb des klinikinternen Referenzbereiches von 0,9 mg/dl im Sinne einer beginnenden Einschränkung oder einer bereits eingeschränkten Nierenfunktion.

Unsere Daten legen nahe, dass höhere absolute Werte der sFLC insbesondere bei ED und vor HDT mit einem erhöhten Serumkreatinin assoziiert sind, und somit insbesondere an diesen Untersuchungszeitpunkten frühzeitig Hinweise auf eine drohende Nierenschädigung liefern könnten (vgl. Abbildung 6a/b und Tabelle 12). Von Bedeutung ist dieser Zusammenhang vor dem Hintergrund einer bekannten Assoziation erhöhter Serumkreatininwerte und dem Auftreten myelomassoziierter Folgeerkrankungen, wie der Cast-Nephropatie oder AL-Amyloidosen.^{81,82} Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass nicht allein das Vorhandensein abnormaler sFLC-Werte Hinweise auf eine Nierenfunktionsstörung liefert, sondern vielmehr die Dimension der sFLC Erhöhung das

Ausmaß der Nierenfunktionsstörung beeinflusst. Ähnliche Hinweise zum Einfluss der sFLC auf die Nierenfunktionsstörung konnten jüngst Erdem et al. liefern. In Ihrer 2015 veröffentlichten Analyse von 513 MM-Patienten konnten sie eine Korrelation zwischen erhöhten λ -sFLC-Werten und einer eingeschränkten eGFR nachweisen.⁸³ Im klinischen und therapeutischen Ansatz sprechen diese Ergebnisse für ein engmaschigeres Monitoring der sFLC-Werte, um frühzeitig Patienten mit dem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung erkennen zu können. Die „*International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group*“ empfiehlt mittlerweile insbesondere das Auftreten eines unerwarteten akuten Nierenversagens auf das Vorliegen erhöhter sFLC-Werte zu überprüfen, um eine monoklonale Ursache zu detektieren und einer raschen Therapie zuzuführen.⁸¹

5.2.5 Einfluss der absoluten Höhen der sFLC auf die Remissionsraten

Für die Verlaufsbeurteilung unter Therapie ist die wiederholte Bestimmung der absoluten Höhen der sFLC in gleichem Maße wie die Differenz zwischen involvierter und nicht involvierter Leichtkette der sequenziellen Bestimmung des κ/λ -Quotienten überlegen. Ferner vermögen die absoluten Höhen der sFLC ein frühes Ansprechen nach zweimonatiger Therapie vorherzusagen, welches jedoch nicht mit dem Erreichen eines verlängerten OS und EFS einhergeht⁷⁷. In der hier vorliegenden Arbeit haben wir den prädiktiven Effekt der absoluten Höhen der sFLC zu spezifischen Zeitpunkten der Induktionstherapie auf das beste Ansprechen (BR) nach HDT im drei- und neunmonatigen Follow-Up untersucht. Aufgrund der geringen Fallzahlen, die keinen reliablen Vergleich der Mittelwerte innerhalb der Subgruppen ermöglichten, wurde das Kollektiv in eine „*Responder*“- (sCR, CR, vgPR, PR) und „*Non-Responder*“-Gruppe (SD, PD) unterteilt. In unserer Analyse lässt sich unter diesen Voraussetzungen kein Vorhersageeffekt der absoluten sFLC-Werte für ein Ansprechen nach HDT nachweisen. Einen ähnlichen Sachverhalt fanden auch Dispenzieri et al.⁷⁷ In ihrer Analyse aus dem Jahr 2008 beschreiben sie einen fehlenden prädiktiven Effekt des Ansprechens der sFLC – definiert nach Gertz⁸⁴ und Durie²⁹ et al. – im kurzfristigen Therapieverlauf auf das OS und EFS.

Betrachtet man in diesem Kontext die Arbeit von Binder et al. aus dem Jahr 2015, zeigt sich hier in einer retrospektiv angelegten Analyse von 1304 Patienten ein positiver Effekt erhöhter Differenzen von involvierter zu nicht involvierter Leichtkette auf das Erreichen einer vgPR innerhalb der ersten vier Therapiezyklen. Im Vergleich hierzu sei einschränkend angemerkt, dass unsere Analyse aufgrund der vorgenommenen Subgruppenbildung den Sachverhalt nicht ausreichend differenziert widerspiegelt. Zusammenfassend betrachtet scheinen die absoluten Höhen der sFLC-Werte eher eine prädiktive Bedeutung für das Ansprechen vor HDT/aPBSCT zu haben und eher geringen Einfluss auf die Ansprechraten im *Follow-Up* nach erfolgter Hochdosistherapie zu nehmen.

5.2.6 Bedeutung der sFLC im Rahmen der Rezidiverkennung

Die Frage, ob sFLC im Rahmen der Rezidiverkennung dem Anstieg des Paraproteins als Rezidivmarker überlegen sind, ist in der Literatur nicht abschließend untersucht.

In dem von uns analysierten Patientenkollektiv konnten wir keine Überlegenheit der sFLC gegenüber dem Paraprotein als Rezidivmarker nachweisen. In dem im Rahmen dieser Arbeit analysierten Kollektiv erfolgte die Diagnosestellung des Rezidivs bei 48% der Patienten durch einen alleinigen Anstieg des Paraproteins ohne eine erkennbare signifikante Änderung im Niveau der sFLC. Bei 21% der Patienten erfolgte der Anstieg der sFLC zeitgleich mit dem Paraprotein und bei 30 % der Patienten lag der sFLC-Anstieg zeitlich vor einem Anstieg der Paraproteinwerte. Die Untersuchungen von Uljon et al. aus dem Jahr 2011 lassen sich mit unseren Beobachtungen in Einklang bringen. In dem dort untersuchten Patientenkollektiv von 17 Patienten ließ sich über ein mittleres *Follow-Up*-Intervall von 35,6 Monaten kein signifikanter Unterschied im Verhalten der sFLC im Vergleich zur Paraproteinmessung mit SPE feststellen.⁷⁸ Allerdings unterscheiden sich die hier vorliegenden Daten deutlich von denen durch die Arbeitsgruppe um Sobh et al. 2010 vorgestellten Ergebnisse. Entgegen unserer Beobachtungen beschreiben Sobh et al. bei der Mehrheit (66%) des im Rahmen ihrer Untersuchung betrachteten Patientenkollektivs (n=174) einen Anstieg der sFLC vor einem Anstieg des Paraproteins.⁷² Ferner konnten Barley

et al. im Jahr 2015 mit ihrer retrospektiven Untersuchung von 69 Patienten zeigen, dass ein alleiniger vorzeitiger sFLC-Anstieg nach HDT/aPBSZT oder das fehlende Erreichen einer PR nach erfolgter HTD/aPBSZT ein reduziertes EFS vorhersagen können.⁸⁵ Allerdings muss bei der kontextuellen Bewertung dieser Beschreibungen die eingeschränkte Vergleichbarkeit der beiden Analysen durch uneinheitliche Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt werden. Um die Frage nach der Verwendbarkeit der sFLC als frühen Rezidivmarker sicher klären zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden keine weiteren Arbeiten veröffentlicht, die sich dieser expliziten Fragestellung annehmen. Allerdings finden sich Hinweise, dass sFLC anhand eines abnormalen Leichtkettenquotienten den Übergang eines asymptomatischen MM oder eines *Smoldering Myeloma* in ein symptomatisches MM früher erkennen lassen.^{64,86} Übertragen auf die Rezidivdiagnostik nach HDT mit aPBSCT ist dieser Effekt noch nicht ausreichend belegt. Ferner finden sich keine vergleichbaren Untersuchungen zu der Frage, ob ein gleichzeitiger Anstieg von sFLC und PP zu Beginn des Rezidivs einen prognostischen Wert in Bezug auf das OS hat. Einen ungünstigen Effekt in Bezug auf das OS nach Rezidiv konnten wir ansatzweise, jedoch nicht ausreichend signifikant nachweisen. (vgl. Abbildung 7)

5.3 Freie Serumleichtketten im Kontext des Multiplen Myeloms: Limitationen, Schlussfolgerung und Ausblick

Das Multiple Myelom mit einem Anteil von circa 10% unter den hämatologischen Neoplasien gilt nach aktuellem Stand der Wissenschaft als nicht zu kurierende Erkrankung. Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung durch Solly in der Mitte des 19. Jahrhunderts konnte durch ständige Weiterentwicklung der therapeutischen Optionen insbesondere durch die Einführung der HDT mit aPBSCT, sowie die Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden.^{40,87-89} Die Möglichkeit seit 2003 die von entarteten Plasmazellen gebildeten sFLC nephelometrisch erfassen und quantitativ messen zu können, bot den Ansatz im Rahmen dieser Arbeit zu

überprüfen, inwiefern sich sFLC als prognostisch relevanter Parameter über den kurzfristigen, Erkrankungs- und Therapiezeitraum verwenden lassen.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit lassen sich allerdings nicht uneingeschränkt in den wissenschaftlichen Kontext einordnen. Die Datenlage zur Verwendbarkeit der sFLC ist seit Beginn der Messungen mit dem FreeLite®-Immonoassay heterogen. Insbesondere gibt es wenige Untersuchungen zu Therapiezeitpunkten, an denen eine sFLC-Messung im Vergleich zu den etablierten Messverfahren besonders sinnvoll ist. So lässt die alleinige Betrachtung der sFLC-Messung bis heute keinen eindeutigen Rückschluss auf Therapieansprechen und Prognose zu.^{90,91} Viel mehr scheinen die sFLC vor allem in der Kombination mit anderen Risikoparametern oder in differenzierteren Fragestellungen bezüglich Krankheitsaktivität oder Remissionsbeurteilung wertvolle Hinweise liefern zu können.^{57,92,93} Dies spiegelt sich auch in den von uns hervorgebrachten Ergebnissen wieder. Zu unseren Untersuchungen finden sich kontroverse Aussagen in der Fachliteratur, die es nicht erlauben, aus den hier formulierten Fragestellungen valide Empfehlungen abzuleiten. Ursächlich für die heterogenen Ergebnisse zeichnen neben den unterschiedlichen Studiendesigns mit wenig randomisiert kontrollierten Studien und der nicht sicher zu gewährleistenden Vergleichbarkeit der Patientenkollektive wahrscheinlich auch die Bandbreiten der durchgeführten Therapieregime.⁶³ Erschwerend kommt hinzu, dass sich ähnelnde Fragestellungen im Detail differente Schwerpunkte setzen, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse weiter einschränkt.⁹⁴

5.4 Limitationen

Die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit zeigten ihre Limitationen im gewählten klinisch retrospektiven Studiendesign, da die korrekte Erfassung der Daten stark von der Dokumentation im klinischen Alltag abhängt. Die fehlerhafte oder unvollständige Dokumentation bildet eine nicht kontrollierbare Variable in der Analyse. In der vorliegenden Arbeit führt diese Abhängigkeit zu dem Ausschluss von 62 Patienten und der Reduktion des analysierten Kollektivs von n=132 auf n=70 aufgrund einer unvollständigen

Dokumentation der sFLC-Werte. Zwar zeigen die 70 selektierten Patienten ähnliche Eigenschaften hinsichtlich der Verteilung von Alter, Geschlecht, MM-Subtypen, EFS und OS wie das Gesamtkollektiv, dennoch lässt sich ein möglicher Selektions-Bias nicht sicher ausschließen. Auch führte die Verkleinerung des Patientenkollektivs bei Fragestellungen, die eine Subgruppenanalyse innerhalb des Kollektivs erforderlich machten, zu einer sehr geringen Patientenzahl. Die Verminderung der statistischen Qualität schlägt sich hier erwartungsgemäß in zum Teil erheblich vergrößerten Konfidenzintervallen nieder.

Der frühe Verlust der Patienten in der Nachsorge (*Loss to Follow-Up*) stellt ein Problem bei der Auswertung sowohl retrospektiver als auch prospektiv angelegter Studien dar. Bei der Analyse der Überlebenszeiten nach Kaplan-Meier und der Hazard-Ratio mittels Cox-Regressionsmodell kommt es insbesondere in den Subgruppenanalysen zu Problemen durch die Zensur dieser Patienten und somit zu einer weiteren Einschränkung der Verwertbarkeit der Ergebnisse durch erhöhte Konfidenzintervalle oder nicht durchführbare Überlebenszeitabschätzungen. Hinzukommend führte der Wechsel der Therapeutika im Rahmen der Induktionstherapie von Chemotherapie-haltigen Therapieregimen hin zu Bortezomib geführten Therapien in der vergangenen Dekade zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Ergebnisse mit neueren Analysen.

5.5 Schlussfolgerung

Nach der Analyse unserer Daten und Einordnung der Beobachtungen in den gesamtwissenschaftlichen Kontext lässt sich zusammenfassend sagen, dass der Nutzen der sFLC zur Verlaufsbeurteilung der Patienten vor, während und nach HDT/aPBSCT nicht ausreichend geklärt ist. Die hier hervorgebrachten Ergebnisse lassen sich wie folgt interpretieren: Es besteht kein signifikanter Unterschied im relativen Reduktionsverhalten von sFLC und dem Paraprotein gemessen mittels SPE über den Therapieverlauf. Unsere Daten bestätigen vorherige Beschreibungen, nach denen die Dimension der sFLC-Erhöhung einen Einfluss auf das Ausmaß der Nierenfunktionsstörungen hat. Wir konnten in unserer

Arbeit nicht belegen, dass die sFLC Rückschlüsse auf das therapeutische Ansprechen und das Erreichen eines bestimmten Remissionsstatus zulassen.

Hingegen konnten wir in unserer Analyse belegen, dass die sFLC den Beginn eines Rezidivs durch einen Wiederanstieg aus dem Plateau nach erfolgter HDT/aPBSCT bei 30% der Patienten früher erkennen lassen, als der Wiederanstieg des Paraproteins.

Die absoluten Höhen der sFLC haben nach unserer Analyse im Falle einer ausgeprägten monoklonalen sFLC-Produktion mit Werten der führenden sFLC von >1000 mg/l einen prognostisch aussagekräftigen Effekt auf das OS. Ergänzend scheint eine Normalisierung des Leichtkettenquotienten unter Induktionstherapie einen negativen Effekt auf das EFS vorhersagen zu können. Des Weiteren zeigt sich ein positiver, kontraintuitiver Effekt auf das EFS, wenn die sFLC-Level nach erfolgter Induktionstherapie um weniger als 50% unter den Wert bei Erstdiagnose abfallen. Es deuten sich nach unseren Analysen somit die letztgenannten drei Konstellationen an, die einen prognostisch ungünstigen Myelomtyp frühzeitig im Rahmen der Erstlinien- bzw. Induktionstherapie erkennen lassen könnten. Um aus diesen Beobachtungen gültige Empfehlungen ableiten zu können, bedarf es einer Reproduktion der Ergebnisse, vorzugsweise durch prospektiv angelegte, randomisiert-kontrollierte Studien mit multizentralem Ansatz.

5.6 Ausblick

Die Analyse des Paraproteins im Verlauf monoklonaler Gammopathien ist seit dessen Erstbeschreibung durch Otto Kahler und Henry Bence-Jones ein zentraler Bestandteil von Diagnose, Therapie und Prognoseabschätzung. Die Einführung des Free-Lite Immunoassay zur direkten Messung der κ - und λ -FLC im Patientenserum im Jahre 2001 ermöglichte erstmals gegenüber den etablierten Verfahren SPE/UPE und sIFE/uIFE eine genauere Quali- und Quantifizierung der monoklonalen Proteinkomponenten. Jedoch ließen sich, wie unter anderem aus dieser Arbeit hervorgeht, durch die erweiterte quantitative Messung der sFLC bisher keine ausreichend sicheren Aussagen bezüglich der Prognose, des Therapieansprechens oder der Rezidiverkennung ableiten. Die alleinige sFLC-Messung

vermag keinesfalls eines der etablierten Messverfahren zur Paraproteinmessung zu ersetzen. Einen sinnvollen Nutzen lässt sie allerdings im Zusammenspiel der verschiedenen Testverfahren erkennen.⁹⁵

Einen weitergehenden Ansatz bietet die im Jahr 2010 ebenfalls von Bradley et al. etablierte Messung der monoklonal produzierten intakten Immunglobuline mittels Heavy-Lite® Immunoassay. Diese Methode ermöglicht die gleichzeitige Messung des Verhältnisses von monoklonalem zu polyklonalem Protein und ferner die selektive hochsensitive Diskriminierung der Leichtkettentypen jeder einzelnen Immunglobulinklasse und damit der monoklonalen Komponente.⁹⁶

In ersten weiterführenden Studien deuteten sich bereits Vorteile der HLC-Messung in Bezug auf Diagnosestellung, Rezidiverkennung sowie das Therapieansprechen und die Prognoseabschätzung an.⁹⁶⁻⁹⁹ Insbesondere vor dem Hintergrund einer komplexen Tumorevolution, welche die zunehmenden Beschreibungen von Phänomenen wie „*light chain escape*“^{100,101} oder „*clonal tide*“¹⁰²⁻¹⁰⁴ annehmen lassen, kommt einer differenzierten qualitativen und quantitativen Leichtkettenanalyse besondere Bedeutung zu. So zeigt sich gerade die Kombination von FLC- und HLC-Messung als potentiell verlässlicher Indikator von Resterkrankungen und Rezidiven. Bisweilen hat die HLC-Messung keinen Eingang in die Empfehlungen der Fachgesellschaften gefunden. Um hier den sinnvollen Einsatz oder Kombination der Messverfahren zu ermöglichen, bedarf es weiterer wissenschaftlicher Studien mit einheitlichem Ansatz, die den Sachverhalt spezifizieren.⁶⁹

6 Literaturverzeichnis

1. Ludwig, H. *et al.* Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist* **15**, 6–25 (2010).
2. Shaheen, S. P., Talwalkar, S. S. & Medeiros, L. J. Multiple myeloma and immunosecretory disorders: an update. *Adv Anat Pathol* **15**, 196–210 (2008).
3. Kyle, R. A. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br. J. Haematol* **121**, 749–757 (2003).
4. Kyle, R. A. *et al.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin. Proc* **78**, 21–33 (2003).
5. Vogel, M. N. *et al.* Pathologic fractures in patients with multiple myeloma undergoing bisphosphonate therapy: incidence and correlation with course of disease. *AJR Am J Roentgenol* **193**, 656–661 (2009).
6. Raab, M. S., Podar, K., Breitkreutz, I., Richardson, P. G. & Anderson, K. C. Multiple myeloma. *The Lancet* **374**, 324–339 (2009).
7. Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. Multiple myeloma. *Blood* **111**, 2962–2972 (2008).
8. Becker, N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* **183**, 25–35 (2011).
9. Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* **20**, 637–664 (2007).
10. Munshi, N. C. Plasma cell disorders: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 297 (2008). doi:10.1182/asheducation-2008.1.297
11. Durie, B. G. M. *et al.* Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* **4**, 379–398 (2003).
12. Durie, B. G. & Salmon, S. E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* **36**, 842–854 (1975).
13. Greipp, P. R. *et al.* International staging system for multiple myeloma. *J. Clin. Oncol* **23**, 3412–3420 (2005).

14. Stewart, A. K. & Fonseca, R. Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. *J. Clin. Oncol* **23**, 6339–6344 (2005).
15. Drach, J., Sagaster, V. & Ackermann, J. in *Hematologie - The European Hematology Education Program (Educational Book)* 196–200 (2006).
16. Hjorth, M. *et al.* Initial versus deferred melphalan-prednisone therapy for asymptomatic multiple myeloma stage I—a randomized study. Myeloma Group of Western Sweden. *Eur. J. Haematol* **50**, 95–102 (1993).
17. Harousseau, J.-L. & Dreyling, M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol* **21 Suppl 5**, v155-157 (2010).
18. Facon, T. *et al.* Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* **370**, 1209–1218 (2007).
19. McElwain, T. J. & Powles, R. L. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet* **2**, 822–824 (1983).
20. Child, J. A. *et al.* High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N. Engl. J. Med* **348**, 1875–1883 (2003).
21. Moreau, P., Avet-Loiseau, H., Harousseau, J.-L. & Attal, M. Current Trends in Autologous Stem-Cell Transplantation for Myeloma in the Era of Novel Therapies. *JCO* **29**, 1898–1906 (2011).
22. Cook, G. *et al.* Peripheral blood progenitor cell mobilisation in patients with multiple myeloma following oral idarubicin and dexamethasone (Z-Dex) induction therapy. *Leukemia* **11 Suppl 5**, S35-40 (1997).
23. Haas, R. *et al.* Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood* **83**, 3787–3794 (1994).
24. Gertz, M. A. *et al.* Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* **43**, 619–625 (2009).
25. Tricot, G. *et al.* Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* **85**, 588–596 (1995).
26. Schiller, G. *et al.* Transplantation of CD34+ peripheral blood progenitor cells after

- high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma. *Blood* **86**, 390–397 (1995).
27. Olivieri, A. *et al.* Combined administration of alpha-erythropoietin and filgrastim can improve the outcome and cost balance of autologous stem cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders. *Bone Marrow Transplant* **34**, 693–702 (2004).
 28. Kyle, R. A. Role of maintenance therapy after autologous stem cell transplant for multiple myeloma: lessons for cancer therapy. *Mayo Clin. Proc* **86**, 419–420 (2011).
 29. Durie, B. G. M. *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* **20**, 1467–1473 (2006).
 30. Maizels, N. Immunoglobulin gene diversification. *Annu. Rev. Genet* **39**, 23–46 (2005).
 31. Porter, R. R. Structural studies of immunoglobulins. *Science* **180**, 713–716 (1973).
 32. Meffre, E. *et al.* Antigen receptor engagement turns off the V(D)J recombination machinery in human tonsil B cells. *J. Exp. Med* **188**, 765–772 (1998).
 33. Solling, K. Free light chains of immunoglobulins. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl* **157**, 1–83 (1981).
 34. Solomon, A. Bence-Jones proteins and light chains of immunoglobulins (first of two parts). *N. Engl. J. Med* **294**, 17–23 (1976).
 35. Mead, G. P. *et al.* Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haemato* **126**, 348–354 (2004).
 36. Mogensen, C. E. & Sølling. Studies on renal tubular protein reabsorption: partial and near complete inhibition by certain amino acids. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **37**, 477–486 (1977).
 37. Hopper, J. E. & Papagiannes, E. Evidence by radioimmunoassay that mitogen-activated human blood mononuclear cells secrete significant amounts of light chain Ig unassociated with heavy chain. *Cell. Immunol* **101**, 122–131 (1986).
 38. Arfors, K. E., Rutili, G. & Svensjö, E. Microvascular transport of macromolecules in normal and inflammatory conditions. *Acta Physiol Scand Suppl* **463**, 93–103 (1979).
 39. Katzmann, J. A. *et al.* Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin. Chem* **48**, 1437–1444 (2002).

40. Bradwell, A. R. *et al.* Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin. Chem.* **47**, 673–680 (2001).
41. Holding, S. *et al.* Combination of serum free light chain analysis with capillary zone electrophoresis improves screening for monoclonal gammopathies. *Blood* **2007**; *110*:1497a. **Blood**,
42. Nowrousian, M. R. *et al.* Serum Free Light Chain Analysis and Urine Immunofixation Electrophoresis in Patients with Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res* **11**, 8706–8714 (2005).
43. Holding, S. *et al.* Use of serum free light chain analysis and urine protein electrophoresis for detection of monoclonal gammopathies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* **49**, 83–88 (2011).
44. Dispenzieri, A. *et al.* International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* **23**, 215–224 (2009).
45. Sthaneshwar, P., Nadarajan, V., Maniam, J. A. S., Nordin, N. & Gin Gin, G. Serum free light chains: diagnostic and prognostic value in multiple myeloma. *Clin. Chem. Lab. Med* **47**, 1101–1107 (2009).
46. Snozek, C. *et al.* Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* **22**, 1933–1937 (2008).
47. Kyrtsolis, M.-C. *et al.* Prognostic value of serum free light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.* **137**, 240–243 (2007).
48. Iwama, K.-I. *et al.* Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* **90**, 134–141 (2013).
49. Dispenzieri, A., Gertz, M. A. & Kyle, R. A. Determining appropriate treatment options for patients with primary systemic amyloidosis [Reply to Letter]. *Blood* **104**, 2992
50. Mead, G. P. *et al.* Correlation of serum free light chains and bone marrow plasma cell infiltration in multiple myeloma [Abstract]. *Blood* **104**, 299B (2004).
51. Rajkumar, S. V. *et al.* Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* **106**, 812–817 (2005).

52. Nowrousian et al. - 2005 - Serum Free Light Chain Analysis and Urine Immunofi.pdf.
53. Dispenzieri et al. - 2008 - Appraisal of immunoglobulin free light chain as a .pdf.
54. Abraham et al. - 2003 - Quantitative analysis of serum free light chains. .pdf.
55. Mead et al. - 2004 - Serum free light chains for monitoring multiple my.pdf.
56. Jo, J.-C. *et al.* Clinical significance of the appearance of abnormal protein band in patients with multiple myeloma. *Ann. Hematol.* **93**, 463–469 (2014).
57. Paiva, B. *et al.* Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* **29**, 1627–1633 (2011).
58. Hansen, C. T., Pedersen, P. T., Nielsen, L. C. & Abildgaard, N. Evaluation of the serum free light chain (sFLC) analysis in prediction of response in symptomatic multiple myeloma patients: rapid profound reduction in involved FLC predicts achievement of VGPR. *Eur. J. Haematol.* **93**, 407–413 (2014).
59. Kastritis, E. *et al.* Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* **27**, 947–953 (2013).
60. Radovic, V. *et al.* Free light chains ratio as a marker to estimate prognosis and survival in patients with multiple myeloma and primary amyloidosis. *J BUON* **17**, 110–115 (2012).
61. Xu, Y. *et al.* Further stratification of patients with multiple myeloma by International Staging System in combination with ratio of serum free κ to λ light chains. *Leuk. Lymphoma* **54**, 123–132 (2013).
62. Iwama, K.-I. *et al.* Normalization of free light chain kappa/lambda ratio is a robust prognostic indicator of favorable outcome in patients with multiple myeloma. *Eur. J. Haematol.* **90**, 134–141 (2013).
63. Rao, M. *et al.* *Serum Free Light Chain Analysis for the Diagnosis, Management, and Prognosis of Plasma Cell Dyscrasias.* (Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2012).
64. Larsen, J. T. *et al.* Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* **27**, 941–946 (2013).
65. Kaplan, J. S. & Horowitz, G. L. Twenty-four-hour Bence-Jones protein determinations: can we ensure accuracy? *Arch. Pathol. Lab. Med.* **135**, 1048–1051 (2011).

66. Attal, M. *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* **335**, 91–97 (1996).
67. Labonté, L. *et al.* Utility of Comorbidity Assessment in Predicting Transplantation-Related Toxicity Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **14**, 1039–1044 (2008).
68. Samaras, P. *et al.* Validation of prognostic factors and survival of patients with multiple myeloma in a real-life autologous stem cell transplantation setting: a Swiss single centre experience. *Swiss Medical Weekly* (2011).
doi:10.4414/smw.2011.13203
69. Fenk, R. *et al.* Secondary primary malignancies in patients with multiple myeloma treated with high-dose chemotherapy and autologous blood stem cell transplantation. *British journal of haematology* **156**, 683–686 (2012).
70. van Rhee, F. *et al.* High serum free-light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis. *Blood* (2007).
71. Alhaj Moustafa, M. *et al.* Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy. *Leukemia* **29**, 2033–2038 (2015).
72. Sobh, M. *et al.* Serum Kappa/Lambda Ratio, An Independent Prognostic Factor at Diagnosis and Serum Free-Light Chains Level, An Early Indicator of Relapse/Progression In Multiple Myeloma. *ASH Annual Meeting Abstracts* **116**, 2954 (2010).
73. Radovic, V. *et al.* Free light chains ratio as a marker to estimate prognosis and survival in patients with multiple myeloma and primary amyloidosis. *J BUON* **17**, 110–115 (2012).
74. Dispenzieri, A. *et al.* Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood* **111**, 4908–4915 (2008).
75. Dytfeld, D. *et al.* Superior overall survival of patients with myeloma achieving very good partial response or better to initial treatment with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone, predicted after two cycles by a free light chain- and M-protein-based model: extended follow-up of a phase II trial. *Leuk. Lymphoma* **52**, 1271–1280 (2011).
76. Hansen, C. T., Pedersen, P. T., Nielsen, L. C. & Abildgaard, N. Evaluation of the

- serum free light chain (sFLC) analysis in prediction of response in symptomatic multiple myeloma patients: rapid profound reduction in involved FLC predicts achievement of VGPR. *Eur J Haematol* **93**, 407–413 (2014).
77. Dispenzieri, A. *et al.* Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood* **111**, 4908–4915 (2008).
 78. Uljon, S. N. *et al.* Serial serum free light chain measurements do not detect changes in disease status earlier than electrophoretic M-spike measurements in patients with intact immunoglobulin myeloma. *Clinica Chimica Acta* **412**, 562–568 (2011).
 79. Gonsalves, W. I. *et al.* Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* **5**, e296 (2015).
 80. Kleber, M. *et al.* Detection of renal impairment as one specific comorbidity factor in multiple myeloma: multicenter study in 198 consecutive patients. *European Journal of Haematology* **83**, 519–527 (2009).
 81. Hutchison, C. A. *et al.* The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews Nephrology* **8**, 43–51 (2011).
 82. Usnarska-Zubkiewicz, L. *et al.* Analysis of Free Serum Light Chains in Patients Suffering from Multiple Myeloma Complicated by Light-Chain Amyloidosis. *Clin Exp Med* **23**, 531–538 (2014).
 83. Erdem, B. K., Davran, F., Yilmaz, V. T., Çetinkaya, R. & Akbas, H. The association of serum-free light-chain levels with markers of renal function. *Ren Fail* **37**, 1057–1060 (2015).
 84. Gertz, M. A. *et al.* 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 (2005).
 85. Barley, K., Tindle, S., Bagiella, E., Jagannath, S. & Chari, A. Serum Free Light Chain Assessment Early After Stem Cell Transplantation as a Prognostic Factor in Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* **15**, 541–545 (2015).
 86. Kastritis, E. *et al.* Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia* **27**, 947–953 (2013).
 87. Alexanian, R. *et al.* Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* **208**, 1680–1685 (1969).
 88. Kastritis, E. *et al.* Improved survival of patients with multiple myeloma after the

- introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia* **23**, 1152–1157 (2009).
89. Kumar, S. K. *et al.* Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* **111**, 2516–2520 (2008).
 90. Singhal, S., Stein, R., Vickrey, E. & Mehta, J. The serum-free light chain assay cannot replace 24-hour urine protein estimation in patients with plasma cell dyscrasias. *Blood* **109**, 3611–3612 (2007).
 91. Singhal, S. *et al.* The relationship between the serum free light chain assay and serum immunofixation electrophoresis, and the definition of concordant and discordant free light chain ratios. *Blood* **114**, 38–39 (2009).
 92. Khoriaty, R. *et al.* Prediction of Response and Progression in Multiple Myeloma With Serum Free Light Chains Assay: Corroboration of the Serum Free Light Chain Response Definitions. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* **10**, E10–E13 (2010).
 93. Kumar, S. *et al.* Relationship between elevated immunoglobulin free light chain and the presence of IgH translocations in multiple myeloma. *Leukemia* **24**, 1498–1505 (2010).
 94. *Protein Testing in Patients with Multiple Myeloma: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines.* (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015).
 95. Giralt, S. *et al.* International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* **23**, 1904–1912 (2009).
 96. Bradwell, A. R. *et al.* Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clin. Chem.* **55**, 1646–1655 (2009).
 97. Bradwell, A. *et al.* Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig κ /Ig λ ratios in multiple myeloma patients. *Leukemia* **27**, 202–207 (2013).
 98. Koulieris, E. *et al.* Ratio of involved/uninvolved immunoglobulin quantification by Hevylite™ assay: clinical and prognostic impact in multiple myeloma. *Exp Hematol Oncol* **1**, 9 (2012).
 99. Ludwig, H. *et al.* Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. *Leukemia* **27**, 213–219 (2013).

100. Kühnemund, A. *et al.* 'Light-chain escape-multiple myeloma'—an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **135**, 477–484 (2009).
101. Zamarin, D. *et al.* Patterns of relapse and progression in multiple myeloma patients after auto-SCT: implications for patients' monitoring after transplantation. *Bone marrow transplantation* **48**, 419–424 (2013).
102. Bahlis, N. J. Darwinian evolution and tiding clones in multiple myeloma. *Blood* **120**, 927–928 (2012).
103. Keats, J. J. *et al.* Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood* **120**, 1067–1076 (2012).
104. Egan, J. B. *et al.* Whole-genome sequencing of multiple myeloma from diagnosis to plasma cell leukemia reveals genomic initiating events, evolution, and clonal tides. *Blood* **120**, 1060–1066 (2012).

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitstrahl – bedeutende Errungenschaften in der Historie des MM	6
Abbildung 2: Aufbau Immunglobulin und Leichtketten	10
Abbildung 3a bis d Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier	24
Abbildung 4a bis d Überlebensfunktionen nach Kaplan-Meier	25
Abbildung 5 a und b Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier	31
Abbildung 6a und b Vergleich der Mittelwerte der absoluten sFLC Höhen	33
Abbildung 7 OS nach Kaplan-Meier	36
Abbildung 8 OS nach Kaplan-Meier	37

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien symptomatisches MM	3
Tabelle 2: Diagnosekriterien indolentes MM	3
Tabelle 3: Diagnosekriterien MGUS	3
Tabelle 4: Klassifikationssysteme Multiples Myelom	4
Tabelle 5: IMWG <i>Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma</i>	8
Tabelle 6: Eigenschaften des Patientenkollektivs	21
Tabelle 7: Auswertung absolute Höhen der sFLC im Gesamtkollektiv	26
Tabelle 8: Auswertung absolute Höhen der sFLC im IgH-Kollektiv	27
Tabelle 9: Auswertung Gesamtkollektiv	29
Tabelle 10: Auswertung IgH-Kollektiv	30
Tabelle 11: Korrelation zwischen Reduktion sFLC und PP	32
Tabelle 12: Korrelation von sFLC und Kreatinin	33
Tabelle 13: Korrelation von sFLC und bestem Ansprechen nach HDT	34