



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

Telefon:

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

+1-818-487-7455  
*(weltweit)*

Fax: +1-818-487-7454

**TheIMF@myeloma.org**

**myeloma.org**



# Freelite<sup>®</sup>- und Hevylite<sup>®</sup>- Serum-Assays *verstehen*



©2015, International Myeloma Foundation, North Hollywood, California – u-fl-hl\_DE\_J\_15

Herausgegeben von der **International Myeloma Foundation**

## Informationen über die International Myeloma Foundation

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

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

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

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

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

Erfahren Sie mehr darüber, wie die IMF die Lebensqualität von Myelompatienten verbessert und gleichzeitig an einer Vorbeugung und Heilung arbeitet.

Kontaktieren Sie uns unter der Rufnummer **+1-818-487-7455** oder besuchen Sie **myeloma.org**.

Leben verbessern **Heilung bewirken**

## Inhalt

<b>Aus der Reihe Verstehen und „10 Steps to Better Care“ (10 Schritte zu einer besseren Versorgung)</b>	4
<b>Was Sie in dieser Broschüre erfahren</b>	4
<b>Multiples Myelom und monoklonales Protein</b>	5
<b>Was sind freie Leichtketten?</b>	5
<b>Die Rolle des Freelite-Assays</b>	6
<b>Leichtketten-Konzentrationen: normal versus abnorm</b>	7
<b>Das Kappa/Lambda-Verhältnis</b>	8
<b>Wie der Freelite-Assay zur Erkennung und Überwachung von multiplem Myelom eingesetzt werden kann</b>	8
<b>Freelite-Konzentrationen und die Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung</b>	13
<b>Welche Patienten am meisten vom Freelite-Assay profitieren</b>	13
<b>Was ist der Hevylite-Assay?</b>	14
<b>Was ist ein Schwer-/Leichtketten-Paar?</b>	14
<b>Wie unterscheidet sich der Hevylite-Assay von SPEP?</b>	15
<b>Der Hevylite-Assay und die Beobachtung auf Rezidive</b>	15
<b>Der Hevylite-Assay und die Beobachtung von Resterkrankungen</b>	15
<b>Was sind normale Schwer-/Leichtketten-Konzentrationen?</b>	16
<b>Können Freelite und Hevylite gemeinsam angewandt werden?</b>	16
<b>Fachbegriffe und Definitionen</b>	16

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

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

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

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

auf die Therapie, die Behandlung von Nebenwirkungen, die Überwachung und die Behandlung von Rückfällen, sind unter dem jeweiligen Schritt auf dem Weg zu einer besseren Versorgung zu finden.

Erläuterungen zu den **fett gedruckten** Begriffen finden Sie im Abschnitt „Fachbegriffe und Definitionen“ am Ende dieser Broschüre. Einen umfassenderen Leitfaden, das *Glossary of Myeloma Terms and Definitions* (*Glossar zu Myelom-Begriffen und -Definitionen*) der IMF, finden Sie auf [glossary.myeloma.org](http://glossary.myeloma.org).

## Was Sie in dieser Broschüre erfahren

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

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

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

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

## Multipl. Myelom und monoklonales Protein

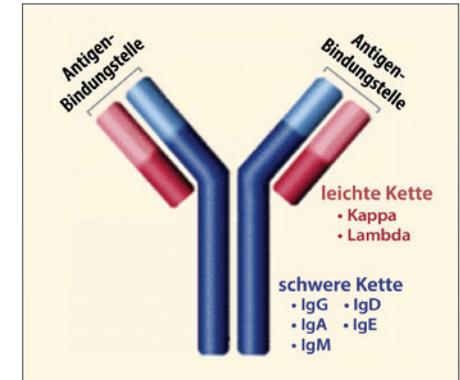
Beim Myelom, einem Krebs der **Plasmazellen im Knochenmark**, verdoppelt sich eine besondere Plasmazelle (ein Klon) viele Male und verursacht eine überschüssige Bildung eines bestimmten Immunglobulintyps. Dieser **Immunglobulintyp** wird **monoklonales Protein** oder M-Protein genannt. Man spricht auch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

## Was sind freie Leichtketten?

Normale Immunglobuline (abgekürzt Ig) setzen sich aus kleineren Einheiten zusammen, die Schwerketten (schwere Ketten)

und Leichtketten (leichte Ketten) heißen und zusammen eine komplexe Struktur bilden (*siehe Abbildung 1*). Es gibt fünf Typen von Schwerketten, und jedem Typ ist ein bestimmter Buchstabe zugeordnet. Diese fünf Typen nennt man abgekürzt: IgG, IgA, IgD, IgE, und IgM.

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



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

**Tabelle 1. Subtypen von Immunglobulinen**

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

Die schweren und die leichten Ketten werden getrennt voneinander in der Plasmazelle gebildet und dann zu einem

kompletten („intakten“) Immunglobulin zusammengesetzt. Wenn die leichten Ketten an die schweren Ketten angedockt haben, nennt man die Leichtketten „gebundene Leichtketten“. Wenn jedoch die Leichtketten nicht mit den Schwerketten verbunden sind, nennt man sie „freie Leichtketten“.

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

## Die Rolle des Freelite-Assays Wie wird das monoklonale Protein nachgewiesen und gemessen?

Das monoklonale Protein kann im Blut und/oder im Urin nachgewiesen und gemessen werden. Wenn die Messung im Blut stattfindet, werden alle Zellen aus der Blutprobe entfernt, bis ein gelber flüssiger Bestandteil übrigbleibt, welches „Serum“ genannt wird. Mehrere Tests können notwendig sein, um das M-Protein zu entdecken, einschließlich der **Serum-Protein-Elektrophorese (SPEP)**,

der **Urin-Protein-Elektrophorese (UPEP)** und des Freie-Leichtketten-Serum-Assays (SFLCA oder Freelite). Wird nur *ein* Typ der Leichtketten (Kappa ODER Lambda, jedoch nicht Kappa UND Lambda) im Überschuss gebildet, spricht das für eine Produktion von monoklonalem Protein durch die Myelomzellen. Die SPEP misst die Menge des monoklonalen Proteins im Blut und die UPEP die Menge der monoklonalen Leichtketten im Urin; keine der Methoden ist jedoch in der Lage, den Typ des vorhandenen Proteins zu identifizieren. Dies erfolgt durch die **Immuno-fixations-Elektrophorese (IFE)**, die wiederum nur erkennt, ob ein bestimmter Typ monoklonales Protein präsent ist. Hierdurch kann jedoch nicht die Menge bestimmt werden.

Patienten mit erhöhten Werten freier Leichtketten werden üblicherweise mithilfe der UPEP diagnostiziert und beobachtet, einer nach wie vor routinemäßigen Methode im klinischen Alltag und im Rahmen klinischer Studien zum Myelom. Die Kriterien eines Ansprechens laut International Myeloma Working Group (IMWG) beinhalten eine 24-Stunden-UPEP-Untersuchung. Da freie Leichtketten durch die Nieren gefiltert werden, bevor sie mit dem Urin ausgeschieden werden, ist diese Methode nicht die sensitivste. Hingegen ist der Freelite-Assay eine Blutuntersuchung, welche die Menge an freien Leichtketten im Blut quantifizieren kann, bevor diese durch die Nieren gefiltert werden.

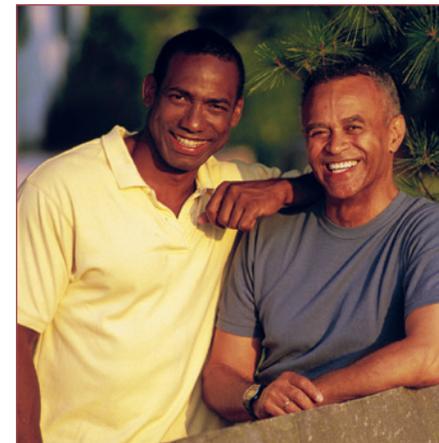
### Der Freelite-Assay

Der Freelite-Assay ist in der Lage, freie Leichtketten bereits bei normalem (nicht erhöhtem) Spiegel im Blut nachzuweisen.

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

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

Wie auch andere Tests, die das M-Protein nachweisen können, hat der Freelite-Assay Vorteile und Nachteile. Wie schon oben erörtert, besteht ein Vorteil in der größeren Sensitivität im Vergleich zu der SPEP, UPEP und IFE. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass der Freelite-Assay automatisiert abläuft und daher bei seiner Durchführung im Labor weniger



Zeit beansprucht als die SPEP, UPEP und IFE. Obwohl der Freelite-Assay hervorragend für das Auffinden freier Leichtketten geeignet ist, ist er andererseits nicht in der Lage, intakte Immunglobuline nachzuweisen. Einige Arten des Myeloms sezernieren nur intakte Immunglobuline. Vor kurzem wurde ein neuer Labortest namens Hevylite auf den Markt gebracht, mit dem intakte Immunglobulin-Schwer-/Leichtkettenpaare gemessen werden können. Wie auch der Freelite-Assay kann der Hevylite-Assay beim normalen Serum angewendet werden und verfügt über eine höhere Sensitivität als die SPEP oder IFE. Weitere Informationen zum Hevylite-Assay finden sich weiter hinten in dieser Broschüre.

### Leichtketten-Konzentrationen: normal versus abnorm

Die normalen Spiegel freier Leichtketten sind\*:

- Kappa: 3,3–19,4 mg/L\*
- Lambda: 5,71–26,3 mg/L\*
- Kappa/Lambda-Verhältnis: 0,26–1,65\*\*

\* Beachten Sie: Die Einheiten sind mg/L; verschiedene Labors verwenden unterschiedliche Einheiten. Es ist wichtig, die verwendeten Einheiten genau zu kontrollieren wenn Zahlen von Laboruntersuchungen verglichen werden.

\*\* Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird empfohlen, die Ergebnisse des Kappa/Lambda-Verhältnisses in einem modifizierten Bereich von 0,37–3,1 zu interpretieren.

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

## Das Kappa/Lambda-Verhältnis

- Das Kappa/Lambda-Freelite-Verhältnis ist ebenso wichtig für die Diagnose und Beobachtung des Myeloms wie die Spiegel der Kappa- und Lambda-Leichtketten.
- Ist der Spiegel von Kappa oder Lambda sehr hoch und die andere Leichtkette ist normal oder niedrig, dann ist das Verhältnis abnorm und zeigt, dass das Myelom aktiv ist.
- Wenn die Spiegel von sowohl Kappa als auch Lambda-Leichtketten erhöht sind, kann das Verhältnis innerhalb des normalen Bereichs sein, was üblicherweise eine andere Erkrankung

anzeigt als ein Myelom – z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion. Wenn die Nieren nicht richtig arbeiten, werden beide Typen Leichtketten im Blut angestaut und nicht durch die Nieren ausgeschieden.

- Auch wenn die Kappa- und Lambda-Spiegel beide im normalen Bereich sind, kann das Verhältnis manchmal abnorm sein. In diesem Fall könnte ein wenig aktives Myelom mit überschüssiger Produktion der abnormen Leichtketten vorliegen.
- Ein normales Kappa/Lambda-Verhältnis nach einer Behandlung bedeutet ein besonders gutes Ansprechen und ist Teil der Definition einer **stringenten kompletten Remission**, bei der zudem eine negative Urin-/Serum-IFE und die Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark vorliegen müssen. Die Normalisierung des Kappa/Lambda-Verhältnisses korreliert mit längerdauernden Remissionen.

## Wie der Freelite-Assay zur Erkennung und Überwachung von multiplem Myelom eingesetzt werden kann

Änderungen der Freelite-Konzentrationen sind nützlich für die Verlaufsbeurteilung bei nahezu allen Myelompatienten, nicht nur bei jenen mit Leichtketten-Myelom (Bence Jones-Myelom) oder bei nicht-sekretorischen Erkrankungen. Der Freelite-Test kann bei der Erkennung und Überwachung des Myeloms hilfreich sein, indem er das monoklonale Protein in diversen Erkrankungsszenarien quantifiziert.

## Multiples Myelom mit intaktem Immunglobulin (IIMM)

Dieses Myelom entspricht etwa 80% aller Myelome. Hier produzieren die krebsartigen Plasmazellen einen Typ von intaktem Immunglobulin, und in der Mehrzahl der Fälle auch freie Kappa- oder Lambda-Leichtketten. Da freie Leichtketten aufgrund der Filterfunktion der Nieren rasch ausgeschieden werden (innerhalb weniger Stunden), treten Änderungen als Antwort auf eine Therapie rapide ein. Die Reduktion der Konzentration freier Leichtketten kann folglich ein sehr sensibler Parameter für ein rasches Ansprechen bei IIMM sein.

## Multiples Leichtketten-Myelom (LCMM)

Das multiple Leichtketten-Myelom kommt in 15%–20% aller Fälle vor. Hier produzieren die myelomspezifischen Plasmazellen nur Leichtketten. Freelite hat in diesen



Fällen eine 100%ige Sensitivität in der Detektion von Leichtketten bei diesen Patienten. Der Test ist ein besserer Indikator der minimalen Resterkrankung und Veränderungen der Erkrankungsaktivität als Messungen im Urin, welche ja von der Nierenfunktion beeinflusst werden. Der Freelite-Test ist ebenso in diesen Fällen sensitiver, in denen nicht ausreichend Protein produziert wird, um im Urin detektiert zu werden.

## Nicht-sekretorisches und oligosekretorisches Myelom

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

## Freelite im Rezidiv

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

Auch andere Tests wie die Knochenmarkbiopsie und Bildgebungsverfahren wie FDG-PET- und FDG-CT-Untersuchungen sind hilfreich beim Aufspüren geringer Krankheitsaktivität.

### Leichtketten-Escape (LCE)

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

### Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

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

aktives Myelom (oder eine verwandte Erkrankung) zu entwickeln.

### Schwelendes Multiples Myelom (SMM) oder Asymptomatisches Multiples Myelom

Patienten mit SMM haben höhere Immunglobulin- und/oder Freie-Leichtketten- und/oder Plasmazellen-Werte im Blut als Patienten mit MGUS. Sie haben jedoch noch keine aktive Erkrankung und haben noch keine Schäden der Knochen, Nieren oder roten Blutzellen davongetragen. Dennoch haben sie eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine aktive Erkrankung zu entwickeln, als Patienten mit MGUS. SMM-Patienten sollten in regelmäßigen Intervallen untersucht werden und sollten mit ihrem Arzt besprechen, wie oft sie auf eine akute Erkrankung getestet werden sollten. Klinische Studien wurden initiiert, um zu bestimmen, ob es vorteilhaft ist, Hochrisiko-SMM-Patienten zu



therapieren, bevor die Symptome einer aktiven Erkrankung aufgetreten sind. Die Publikation „The International Myeloma Working Group (IMWG) Updated Criteria for the Diagnosis of Multiple Myeloma“ (Rajkumar *et al.*, im Druck) beschreibt, als eines von mehreren Merkmalen zur Definition von Patienten mit „schwelendem Myelom mit ultrahohem Risiko“ mit einem Risiko von mindestens 80% für eine Progression zu einem aktiven Myelom innerhalb von zwei Jahren, ein Verhältnis von beteiligten/unbeteiligten freien Leichtketten im Serum  $\geq 100$ .

### AL-Amyloidose

Amyloid-Leichtketten (AL)-Amyloidose ist eine Erkrankung, die entsteht, wenn die Leichtketten in einem charakteristischen „Beta pleating“-Muster fehlgebildet sind, was in der Ablagerung von Amyloid-Fasern in Organen wie Nieren, Herz, Leber, Zunge und peripheren Nerven resultiert. Seit 2004 wird für die Diagnose und Beobachtung von AL-Amyloidose die Messung von freien Leichtketten im Serum empfohlen.

### Teilnahme an klinischen Studien

Klinische Studien sind der einzige Weg, um neue Medikamente verfügbar zu machen und um Möglichkeiten der Heilung zu erforschen. Patienten mit einem Myelom können an klinischen Studien teilnehmen und so die Sicherheit und die Wirksamkeit einer neuen Behandlung zu erproben helfen. Damit ein Patient mit einem Myelom geeignet ist, an einer Studie teilzunehmen, muss es eine Möglichkeit geben, seinen M-Protein-Spiegel im Blut oder im Urin zu bestimmen. Patienten mit **hyposekretorischer** Erkrankung wurden üblicherweise von klinischen Studien

ausgeschlossen, weil es keine Methode gab, ihren M-Protein-Spiegel zu messen. Mit der Verfügbarkeit des Freelite-Assays kann der M-Protein-Spiegel bei der Mehrzahl dieser Patienten im Blut oder im Urin kontrolliert werden. Daher haben Patienten mit hyposekretorischer Erkrankung jetzt vermehrt Möglichkeiten, an klinischen Studien teilzunehmen.

### Die Bewertung der stringenten kompletten Remission

Eines der Ziele der Myelombehandlung ist es, den Spiegel des M-Proteins so stark wie möglich zu senken und ihn manchmal sogar völlig zu eliminieren. Wenn sich das Freie-Leichtketten-Verhältnis durch die Behandlung normalisiert, dann ist das ein sehr guter und sensibler Indikator dafür, dass die Behandlung äußerst erfolgreich war, und es bedeutet, dass der Spiegel des Leichtketten-Paraproteins so stark wie möglich reduziert wurde. Die Normalisierung des Freelite-Verhältnisses infolge der Behandlung ist Teil einer stringenten kompletten Remission. Gemäß IMWG-Konsensleitlinien zur Beurteilung einer minimalen Resterkrankung (MRD) wird eine stringente komplette Remission folgendermaßen definiert:

- Negative Immunfixation (IFE) des Serums und Urins
- Verschwinden aller Weichgewebe-**Plasmazytome**
- $< 5\%$  Plasmazellen im Knochenmark
- Abwesenheit klonaler Zellen im Knochenmark (durch **Immunhistochemie** oder **Immunfluoreszenz** bestätigt)
- Normales Freie-Leichtketten-Verhältnis

**Tabelle 2.**

**Bewertung des Ansprechens beim Myelom und Definition der MRD-Negativität**

Subkategorie des Ansprechens	Ansprechkriterien <sup>1</sup>
<b>Minimale Resterkrankung (MRD)<sup>2</sup></b>	Stringente komplette Remission wie unten definiert PLUS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abwesenheit abnormer Plasmazellen mittels Durchflusszytometrie mit Knochenmarkspirat<sup>3,4</sup>,</li> <li>• keine FDG-aiden Myelomläsionen auf dem FDG-PET-Scan sichtbar,</li> <li>• normales Schwer-/Leichtketten-Verhältnis.</li> </ul>
<b>Stringente komplette Remission</b>	Komplette Remission wie unten definiert PLUS <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normales Freie-Leichtketten-Verhältnis UND Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark durch Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz<sup>5</sup>.</li> </ul>
<b>Komplette Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative Immunfixation des Serums und Urins,</li> <li>• Verschwinden von Weichgewebe-Plasmazytome, und</li> <li>• weniger als 5 % Plasmazellen im Knochenmark.</li> </ul>
<b>Sehr gutes teilweises Ansprechen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum- und Urin-M-Proteine können durch Immunfixation detektiert werden, aber nicht mittels Elektrophorese, oder</li> <li>• Verringerung von M-Proteinen im Serum um mindestens 90 % plus M-Protein-Konzentration im Urin &lt; 100 mg/24 h.</li> </ul>
<b>Partielles Ansprechen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion von M-Protein im Serum um <math>\geq 50\%</math> und Reduktion des M-Proteins im Urin um <math>\geq 90\%</math> oder auf &lt; 200 mg/24 h. Ist eine Messung des M-Proteins im Serum und Urin nicht möglich, ist ein Rückgang um <math>\geq 50\%</math> der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten Freie-Leichtketten-Konzentrationen anstelle der M-Protein-Kriterien erforderlich.</li> <li>• Ist die M-Protein-Konzentration im Serum und im Urin nicht bestimmbar und ein Freie-Leichtketten-Serum-Assay ebenfalls nicht durchführbar, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen um <math>\geq 50\%</math> erforderlich, vorausgesetzt, der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark betrug bei der Baseline <math>\geq 30\%</math>.</li> <li>• Abgesehen von den oben genannten Kriterien ist, sofern bei der Baseline vorhanden, zudem eine Reduktion der Größe der Weichgewebe-Plasmazytome um <math>\geq 50\%</math> erforderlich.</li> </ul>
<b>Stabile Erkrankung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Nicht als Indikator für das Ansprechen empfohlen. Die Stabilität der Erkrankung wird am besten durch Angabe der geschätzten Zeit bis zur Progression angegeben.)</li> <li>• Kein Erfüllen der Kriterien für komplette Remission, sehr gutes teilweises Ansprechen, partielles Ansprechen oder Krankheitsprogression.</li> </ul>

<sup>1</sup>Alle Kategorien eines Ansprechens benötigen zwei konsekutive Beurteilungen vor Einleitung jeder neuen Therapie. Des Weiteren wird bei allen Kriterien das Nichtvorhandensein progressiver bzw. neu diagnostizierter Knochenläsionen verlangt, sofern Röntgenaufnahmen vorliegen.

<sup>2</sup>Testung der minimalen Resterkrankung nur zum Zeitpunkt der erwarteten kompletten Remission, d. h. negative Immunfixation.

<sup>3</sup>Durchflusszytometrie des Knochenmarks entsprechend den Vorgaben. Die eingesetzte Durchflusszytometrie-Methode sollte eine Sensitivität von mindestens 1 von 10 aufweisen.

<sup>4</sup>Überprüfung der Knochenmarkuntersuchung nicht notwendig.

<sup>5</sup>Vorhandensein/Abwesenheit von klonalen Zellen basierend auf  $\kappa/\lambda$ -Verhältnis. Ein abnormes  $\kappa/\lambda$ -Verhältnis mittels Immunhistochemie und/oder Immunfluoreszenz benötigt mindestens 100 Plasmazellen zur Analyse. Ein abnormes Verhältnis, welches das Vorhandensein eines abnormalen Klon widerspiegelt, beträgt  $\kappa/\lambda > 4:1$  oder  $< 1:2$ . Wurde der MRD-Durchfluss durchgeführt, und ist der Befund für klonale Plasmazellen negativ, ist dies ausreichend.

**Freelite-Konzentrationen und die Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung**

Die Menge freier Leichtketten, welche vom Freelite-Assay erfasst wird, kann in derselben Weise angewandt werden wie Messungen des monoklonalen Proteins, um ein Therapieansprechen zu bewerten. Dieser Test kann jedoch auch häufiger in der Frühphase der Behandlung angewandt werden.

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

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

Die aktuellen „National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology“ empfehlen den

Gebrauch polyklonaler Freie-Leichtketten-Serum-Assays (Freelite) für die Diagnose, Prognose und Beobachtung des multiplen Myeloms.

**Welche Patienten am meisten vom Freelite-Assay profitieren**

- Patienten mit Myelom, die abnorme Freie-Leichtketten-Serum-Resultate bei Beginn der Behandlung haben. Die Beobachtung mittels Freie-Leichtketten-Serum-Assays erlaubt oft eine rasche Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung.
- Patienten mit sehr niedrigem Leichtketten-Spiegel, die durch andere Tests wie SPEP, UPEP und IFE nicht erfasst werden. Diese Gruppe



hat im Allgemeinen ein nicht-sekretorisches (hyposekretorisches, oligosekretorisches oder pauci-sekretorisches) Myelom. Bei geschätzten 70% der Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom kann mittels des Freelite-Assays der Verlauf der Erkrankung beobachtet werden.

- Patienten mit Ablagerungen der Leichtketten in Form einer AL-Amyloidose. Patienten mit AL-Amyloidose können ein aktives Myelom haben oder auch nicht. Den Leichtketten-Spiegel zu verfolgen ist sehr hilfreich, um den Erkrankungsstatus zu bestimmen.
- Patienten mit Leichtketten-Myelom (Bence Jones-Myelom). Die wichtigsten Vorteile des Freelite-Assays für diese Gruppe sind:
  - Einfachheit eines Bluttests gegenüber einer 24-Stunden-Urinprobe. (Es ist wichtig zu bemerken, dass eine regelmäßige Untersuchung des 24-Stunden-Urins *nach wie vor empfohlen wird* und erforderlich ist, und zwar sowohl um die Ausscheidung von Leichtketten zu verifizieren als auch um auf Hinweise auf einen Nierenschaden zu überprüfen.)
  - Die viel größere Sensitivität eines Bluttests. (Ein leicht erhöhter Spiegel kann im Blut, aber nicht im Urin erfasst werden.)

### Was ist der Hevylite-Assay?

Der sogenannte Schwer-/Leichtketten-Assay bzw. Hevylite-Test ist ein neuer Labor-Bluttest zur Messung der intakten Immunglobuline. Er ist außerdem der einzige automatisierte **Immunassay**, der von der US Food and Drug Administration

(FDA, US-Arzneimittelbehörde) zugelassen worden ist, um IgG- und IgA-Myelome zu beobachten. Laut der FDA-Zulassung wird empfohlen, den Hevylite-Test für ein bereits diagnostiziertes multiples Myelom in Verbindung mit anderen klinischen und Laborergebnissen zu benutzen.

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

### Was ist ein Schwer-/Leichtketten-Paar?

Der Schwer-/Leichtketten-Serum-Assay erkennt die Bindung zwischen einer spezifischen Schwerkette mit einer spezifischen Leichtkette. Er kann unterscheiden zwischen den „beteiligten“ Proteinen – also den Schwer- und Leichtketten im Myelom – und deren „unbeteiligten“ Gegenspielern (d. h. normal oder polyklonal – nicht monoklonal) unterscheiden. Ein Beispiel dazu: Ein Patient mit monoklonalem IgG-Lambda-Protein (d. h. „beteiligter“ Leicht- und Schwerkette) und das gepaarte normale oder „unbeteiligte“ Protein IgG Kappa. Ähnlich



wäre ein IgA-Lambda-Myelom gepaart mit einem unbeteiligten polyklonalen Proteinmolekül IgA Kappa.

Der Hevylite-Test berechnet nicht nur die beteiligten und unbeteiligten Proteinpaa-re, sondern ebenso wie der Freelite-Test kann er das Verhältnis zwischen eben diesen Proteinen berechnen und anschließend mit normalen Werten für diese Blutproteine vergleichen. Ebenso wie der Freelite-Test ist auch der Hevylite-Test sensitiv und automatisiert, wodurch er zuverlässig monoklonale Immunglobuline bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen im Blut detektieren kann. Hevylite-Werte sind bei der Bestimmung der Myelom-Aktivität wichtig, weil diese Werte nicht nur genau die Menge an monoklonalem Protein, sondern auch die Menge an polyklonal gepaarten Immunglobulinen genau darstellen können. Ist der normale

polyklonale gepaarte Immunglobulin-Wert niedriger als der Normalwert, zeigt dies das Ausmaß, zu welchem die normale Immunglobulinproduktion durch das Myelom unterdrückt wird.

### Wie unterscheidet sich der Hevylite-Assay von SPEP?

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

### Der Hevylite-Assay und die Beobachtung auf Rezidive

Dieser Test kann Rezidive früher feststellen als jede andere derzeit verfügbare Methode. Wenn das HLC-Verhältnis (Schwer-/Leichtketten-Verhältnis) eines Patienten nach einem Test als nicht normal angezeigt wird, wird dies als Indikator für die erneute Produktion von monoklonalen Proteinen durch Myelomzellen gesehen. Da der HLC-Test sehr sensitiv ist, kann er Rückfälle bereits sehr früh anzeigen – noch bevor sie durch SPEP oder IFE erkannt werden.

### Der Hevylite-Assay und die Beobachtung von Resterkrankungen

Die hohe Sensitivität des Schwer-/Leichtketten-Assays kann auch auf eine minimale Resterkrankung hinweisen, selbst wenn der Patient durch anderen Methoden als komplett ansprechend oder als in stringenter kompletter Remission eingestuft worden ist. „The new IMWG Consensus Guideline on Minimal Residual

Disease Testing in Multiple Myeloma“ (Kumar *et al.*, im Druck) definiert diese minimalen Resterkrankungen als in stringenter kompletter Remission PLUS:

- Fehlen von abnormen Plasmazellen bestimmt durch **Durchflusszytometrie** eines Knochenmarkspirats
- Keine FDG-aviden Läsionen auf dem FDG-PET-Scan sichtbar
- Normales Schwer-/Leichtketten-Verhältnis

### Was sind normale Schwer-/Leichtketten-Konzentrationen?

Die Normwerte werden von jedem Labor individuell bestimmt. Dennoch gibt es allgemeine Richtlinien für HLC-Werte (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3. Richtwerte für HLC**

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

### Können Freelite und Hevylite gemeinsam angewandt werden?

Abnorme Plasmazellen eines einzelnen Patienten können mehrfach Klone produzieren, die wiederum intakte Immunglobuline, freie Leichtketten oder beides



produzieren. Da der Freie-Leichtketten-Assay und der Schwer-/Leichtketten-Assay unabhängige Biomarker für die Krankheitsaktivität sind, ist es wichtig, Patienten mit beiden Testverfahren zu beobachten. Zusammen angewandt, können beide Tests unter Berücksichtigung der Heterogenität der Klone im Myelom eines einzelnen Patienten komplementär agieren.

### Fachbegriffe und Definitionen

**Durchflusszytometrie:** Eine Methode, um mikroskopische Partikel zu zählen und zu untersuchen, wie zum Beispiel Zellen und Chromosomen, indem man diese

in einem Flüssigkeitsstrom an einem elektrischen Detektor vorbeiziehen lässt. Diese Methode wird routinemäßig zur Diagnose von Erkrankungen verwendet, besonders bei Arten von Blutkrebs.

**Elektrophorese (SPEP oder UPEP):** Ein Labortest, bei dem Serum (SPEP)- oder Urin (UPEP)-Moleküle des Patienten ihrer Größe und elektrischen Ladung aufgetrennt werden. Bei Myelompatienten erlaubt die Elektrophorese von Blut oder Urin die Berechnung der Menge von monoklonalem Protein (aber nicht den Typ; der Typ wird durch Immunfixation identifiziert). Beides wird für Diagnose und Beobachtung verwendet.

**Hyposekretorisch:** Minder- oder nicht-sekretorische Krankheit.

**Immunglobulin (Ig):** Ein von Plasmazellen produziertes Protein, das einen wesentlichen Teil des Immunsystems des Körpers darstellt. Immunglobuline binden an Fremdkörper, die in den Körper gelangt sind (Antigene wie Bakterien, Viren oder Pilze) und tragen zu deren Zerstörung bei. Immunglobuline sind in IgG, IgA, IgD, IgE, und IgM klassifiziert.

**Immunassay:** Ein Test, der für die Untersuchung von biologischen Systemen Verwendung findet, indem verschiedene Proteine, Hormone und Antikörper markiert werden. Immunassays basieren auf der Fähigkeit von Antikörpern, an spezifische Strukturen eines Moleküls zu binden. Da Antikörper so entwickelt werden, dass sie spezifisch an die dreidimensionalen Strukturen eines Antigens binden können, sind sie hochspezifisch und binden ausschließlich an diese Struktur. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

ist ein allgemein geläufiger Test, um Antikörper im Blut zu detektieren.

**Immunfixations-Elektrophorese (IFE):** Ein immunologischer Test des Serums oder Urins, um Proteine im Blut zu identifizieren. Bei Myelompatienten ermöglicht er die Bestimmung des Typs der M-Proteins (meistens IgG, IgA, Kappa oder Lambda). Im Gegensatz zur Serum- oder Urin-Elektrophorese kann mit dieser Methode jedoch nicht die Menge des Proteins bestimmt werden.

**Immunfluoreszenz:** Dieser Test nutzt die Spezifität von Antikörpern zu ihrem Antigen, um mittels Fluoreszenzfärbung spezifische Ziele innerhalb einer Zelle zu markieren. Dies ermöglicht die Visualisierung der Verteilung eines Zielmoleküls innerhalb der Probe. Bei der Immunfluoreszenz kommen Fluorophore zum Einsatz, um die Antikörper zu lokalisieren. Ein Fluorophor ist eine fluoreszente, chemische Verbindung, die nach Erregung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge wiederum Licht abgeben kann. Fluorophore werden als Indikatoren oder Sonden verwendet.

**Immunhistochemie (IHC):** Beschreibt den Prozess der Detektion von Antigenen (z. B. Proteinen) in Zellen eines Gewebeschnitts durch Nutzung des Prinzips der spezifischen Antikörper-Antigen-Bindung. Immunhistochemische Färbemethoden werden allgemein bei der Diagnose von abnormen Zellen eingesetzt, wie z. B. bei Krebstumoren.

**Knochenmark:** Ein weiches, schwammiges Gewebe in den meisten größeren Knochen, das rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutblättchen bildet.

