

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG- EPPENDORF**

Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation  
Onkologisches Zentrum  
Direktor: Prof. Dr. Nicolaus Kröger

**Polyklonale Erhöhung der freien Leichtketten unter  
Lenalidomid-Therapie bei Patienten mit Multiplem  
Myelom nach Stammzelltransplantation - Auswirkungen  
auf den Therapieerfolg und das Überleben.**

## **Dissertation**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Antonia Luisa Kluger

aus Herford

Hamburg 2016

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität  
Hamburg am: 9. September 2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. N. Kröger

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. W. Fiedler

~~Prüfungsausschuss, dritter Gutachter:~~

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zielsetzung</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1 Definition des Multiples Myeloms und Plasmozytoms</b> .....	<b>8</b>
<b>2.2 Epidemiologie</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Risikofaktoren</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4 Pathogenese</b> .....	<b>11</b>
<b>2.5 Einteilung des Multiplen Myeloms</b> .....	<b>12</b>
<b>2.6 Klinische Merkmale</b> .....	<b>13</b>
<b>2.7 Diagnose</b> .....	<b>15</b>
2.7.1 Diagnose-Kriterien .....	15
2.7.2 Labordiagnostik .....	16
2.7.3 Knochenmarks-Diagnostik .....	17
2.7.4 Bildgebende Diagnostik .....	17
<b>2.8 Stadien des Multiplen Myeloms</b> .....	<b>18</b>
2.8.1 Stadieneinteilung nach Durie und Salmon .....	18
2.8.2 Das Internationale Staging-System .....	20
<b>2.9 Therapiemöglichkeiten</b> .....	<b>21</b>
2.9.1 Indikation .....	21
2.9.2 Substanzgruppen .....	21
2.9.3 Therapiemanagement von MGUS und asymptomatischem Myelom .....	21
2.9.4 Therapiemanagement von symptomatischem Myelom bei Erstdiagnose .....	22
2.9.5 Therapiemanagement bei Rezidiv- und Erhaltungstherapie .....	23
2.9.6 Supportive Maßnahmen .....	25
<b>2.10 Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens</b> .....	<b>26</b>
<b>2.11 Prognostische Faktoren des Multiplen Myeloms</b> .....	<b>28</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>29</b>
<b>3.1 Patientenkollektiv</b> .....	<b>29</b>
3.1.1 Patientenakten .....	29
3.1.2 Auswahlkriterien der Patienten .....	29
<b>3.2 Lenalidomid</b> .....	<b>30</b>
3.2.1 Struktur .....	30
3.2.2 Medikamentengabe .....	31
3.2.3 Wirkungsweise .....	32
3.2.4 Pharmakokinetik .....	33

3.2.5	Unerwünschte Wirkungen .....	34
<b>3.3</b>	<b>Freie Leichtkette .....</b>	<b>34</b>
3.3.1	Synthese und Bedeutung .....	34
3.3.2	Messmethoden der freien Leichtketten .....	35
3.3.3	Messverfahren des Free-Light-Chain-Assays .....	37
3.3.4	Interpretation der Messergebnisse .....	37
3.3.5	Limitationen des Free-Light-Chain-Assays .....	38
3.3.6	Prognostischer Wert der freien Leichtketten .....	39
<b>3.4</b>	<b>Polyklonale Aktivierung .....</b>	<b>39</b>
<b>3.5</b>	<b>Datenerhebung .....</b>	<b>40</b>
3.5.1	Erhobene Parameter .....	40
3.5.2	Erläuterungen zum Vorgehen bei der Datenerhebung .....	41
<b>4.0</b>	<b>Statistische Analyse .....</b>	<b>43</b>
<b>5.0</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
<b>5.1</b>	<b>Allgemeine Patientencharakteristika .....</b>	<b>45</b>
<b>5.2</b>	<b>Patientencharakteristika bei Erhaltungstherapie .....</b>	<b>47</b>
5.2.1	Therapiebezogene Patientencharakteristika bei Erhaltungstherapie .....	47
<b>5.3</b>	<b>Patientencharakteristika bei Rezidivtherapie .....</b>	<b>48</b>
5.3.1	Therapiebezogene Patientencharakteristika bei Rezidivtherapie .....	49
<b>5.4</b>	<b>Polyklonale Aktivierung unter Lenalidomid-Therapie .....</b>	<b>50</b>
<b>5.5</b>	<b>Gesamtüberleben .....</b>	<b>51</b>
5.5.1	Einfluss der Therapieart auf das Gesamtüberleben .....	51
5.5.2	Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das Gesamtüberleben .....	51
5.5.3	Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben .....	52
5.5.4	Einfluss des Genotypens auf das Gesamtüberleben .....	53
5.5.5	Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das Gesamtüberleben nach Remissionsstatus gegliedert .....	53
<b>5.6</b>	<b>Analyse des Gesamtüberlebens für Patienten unter Erhaltungstherapie .....</b>	<b>55</b>
5.6.1	Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie .....	55
5.6.2	Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie .....	55
5.6.3	Einfluss des Genotypens auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie .....	55
<b>5.7</b>	<b>Analyse des Gesamtüberlebens für Patienten unter Rezidivtherapie .....</b>	<b>56</b>
5.7.1	Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Rezidivtherapie .....	56

5.7.2 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Rezidivtherapie .....	57
5.7.3 Einfluss des Genotypens auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Rezidivtherapie .....	59
<b>5.8 Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens .....</b>	<b>59</b>
5.8.1 Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens für das gesamte Patientenkollektiv .....	59
5.8.2 Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens für Patienten unter Erhaltungstherapie.....	60
5.8.3 Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens für Patienten unter Rezidivtherapie .....	60
<b>5.9 Progressionsfreies Überleben.....</b>	<b>61</b>
5.9.1 Einfluss der Therapieart auf das progressionsfreie Überleben .....	61
5.9.2 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben .....	62
5.9.3 Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie Überleben .....	63
5.9.4 Einfluss des Genotypens auf das progressionsfreie Überleben.....	63
5.9.5 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben gegliedert nach Remissionsstatus .....	63
<b>5.10 Analyse des progressionsfreien Überlebens für Patienten unter Erhaltungstherapie .....</b>	<b>64</b>
5.10.1 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie.....	64
5.10.2 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie gegliedert nach Remissionsstatus.....	65
5.10.3 Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie .....	66
5.10.4 Einfluss des Genotypens auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie .....	66
<b>5.11 Analyse des progressionsfreien Überlebens für Patienten unter Rezidivtherapie .....</b>	<b>66</b>
5.11.1 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Rezidivtherapie .....	66
5.11.2 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Rezidivtherapie gegliedert nach Remissionsstatus .....	

5.11.3 Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Rezidivtherapie.....	69
5.11.4 Einfluss des Genotypens auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Rezidivtherapie.....	70
<b>5.12 Cox-Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens.....</b>	<b>70</b>
5.12.1 Cox-Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens des gesamten Kollektivs.....	70
5.12.2 Cox-Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens für Patienten unter Erhaltungstherapie .....	71
5.12.3 Cox-Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens für Patienten unter Rezidivtherapie.....	72
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>73</b>
<b>7. Zusammenfassung .....</b>	<b>85</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>86</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>115</b>
<b>10. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>115</b>
<b>11. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>120</b>
<b>12. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>122</b>
<b>13. Danksagung.....</b>	<b>130</b>
<b>14. Versicherung an Eidesstatt.....</b>	<b>131</b>

# 1. Zielsetzung

Die aktuelle Leitlinie zur Remissionsbeurteilung von Patienten mit einem Multiplen Myelom beinhaltet die Messung der freien Leichtketten im Serum als einen wichtigen diagnostischen Punkt. [1]

Um den höchsten Remissionsstatus, die stringente komplette Remission (sCR), und somit die beste Prognose zu erreichen, muss unter anderem ein im Referenzbereich liegender Quotient der freien Leichtketten (beteiligte / nicht-beteiligte Kette) vorliegen. [2]

Im Folgenden wird ein Anstieg der involvierten **und** der nicht-involvierten Kette oberhalb des Referenzbereiches bei normwertigem Quotienten als polyklonale Aktivierung bezeichnet.

Laut aktueller Lehrmeinung ist ein Rückgang der freien Leichtketten im Serum unter Therapie mit verschiedenen immunmodulatorischen Medikamenten als Therapieerfolg zu werten und mit einem besseren Outcome verbunden. [2]–[6]

Ein Anstieg der freien Leichtketten und des Quotienten (beteiligte / nicht-beteiligte Leichtkette) oberhalb des Referenzbereiches (>25%) unter oder nach Therapie wird im klinischen Alltag als Therapieversagen im Sinne eines Progress' oder Rezidivs gewertet. [2], [6]

Das in der vorliegenden Untersuchung eingesetzte Medikament Lenalidomid ist ein Immunmodulator und beeinflusst das Immunsystem effektiv durch verschiedene Mechanismen. [7]–[9]

Zielsetzung dieser Dissertation war es, den Einfluss von Patienten mit polyklonaler Aktivierung unter Lenalidomid-Therapie im progressionsfreien- und Gesamtüberleben aufzuzeigen. Die zugrundeliegende Hypothese war dabei, dass eine Stimulation des Immunsystems durch Lenalidomid eine verbesserte Krankheitskontrolle über Myelom-Zellen bedingt.

## 2. Einleitung

### 2.1 Definition des Multiples Myeloms und Plasmozytoms

Das Multiple Myelom, oder auch Morbus Kahler, ist eine maligne Erkrankung, die durch eine autonome Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen verursacht ist. [6], [10], [11] Die Plasmazellvermehrung ist dabei überwiegend im Knochenmark lokalisiert; selten kommt es zu extramedullären Manifestationen. [12] Obwohl die Begriffe „Multiples Myelom“ und „Plasmozytom“ häufig synonym verwendet werden, ist eine genaue Differenzierung möglich: Unter dem Begriff „Plasmozytom“ versteht man eine singuläre, medulläre oder extramedulläre monoklonale Plasmazellvermehrung, während die Bezeichnung „Multiples Myelom“ eine diffuse oder multilokuläre Infiltration des Knochenmarks beschreibt. [10]

Die Erkrankung wird nach WHO-Kriterien zu den B-Zell-Lymphomen gezählt. [6] Ein wichtiges Kennzeichen des Multiplen Myeloms besteht in der vermehrten Produktion kompletter oder inkompletter, monoklonaler Immunglobuline. Diese sind im Serum und Urin als so genanntes „Paraprotein“, „monoklonales Protein“ oder „M-Gradient“ nachweisbar. [6]

Als Folge der Erkrankung treten Organfunktionsstörungen mit Symptomen wie Knochenschmerzen und Frakturen, Hyperkalzämie, Nierenfunktionsverschlechterungen, Immunsuppression, neurologischen Störungen, Anämie und Gerinnungsstörungen auf. [6], [11]

### 2.2 Epidemiologie

Nach den Leukämien und dem Non-Hodgkin-Lymphom ist das Multiple Myelom die dritthäufigste hämatologische Neoplasie.

Laut aktueller Statistik [13] erkrankten im Jahr 2010 in Deutschland 3.360 Männer und 2.780 Frauen neu an einem Multiplen Myelom.

Mit zunehmendem Alter steigt das Erkrankungsrisiko an. Es erreicht den Maximalwert der Erkrankungsrate für beide Geschlechter in der Altersgruppe von 80 bis 84 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit vor dem 45. Lebensjahr an einem Multiplen Myelom zu erkranken ist dabei mit 2% sehr gering. [13]

Das mediane Erkrankungsalter wird für Männer mit 71 Jahren und für Frauen mit 72 Jahren angegeben. Im Durchschnitt erkranken mehr Männer als Frauen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für beide Geschlechter bei 45%. In einem 2009 publizierten Artikel wird das mediane Überleben nach konventioneller Behandlung mit 3 bis 4 Jahren angegeben. Eine Hochdosis-Therapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation steigere dabei das Überleben im Median auf 5 bis 7 Jahre. [11]

### **2.3 Risikofaktoren**

Die Ätiologie des Multiplen Myeloms ist bis heute weitgehend unbekannt. Es werden neben genetischen Veränderungen, der Rasse und dem vorherigen Auftreten einer monoklonalen Gammopathie unklarer Ursache (MGUS) auch Zusammenhänge mit einer familiären Prädisposition, chronischen Infektionen, einem höheren Alter, Adipositas und einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Pestiziden und Mineralölprodukten diskutiert. [6], [14], [15]

Die niedrigste Inzidenzrate des Multiplen Myeloms wird für die chinesische Bevölkerung beschrieben. [6] Für die US-amerikanische Bevölkerung konnte gezeigt werden, dass die schwarze Population im Vergleich zu Kaukasiern eine in etwa doppelt so hohe Inzidenz aufweist. [6], [11]

Ein weiterer Risikofaktor ist das Auftreten einer asymptomatischen monoklonalen Gammopathie (AMG). Diese wird in die Monoklonale Gammopathie unklarer Ursache (MGUS) und das asymptomatische Multiple Myelom (AMM) unterteilt und geht dem Multiplen Myelom nahezu immer voraus. [16], [17] MGUS-Plasmazellen weisen eine hohe Transformationsrate zu Multiplen-Myelom-Plasmazellen auf, welche nach einem Jahr mit 1-1,5% und nach zehn Jahren mit ca. 12-17% beschrieben ist. [18]

Das durchschnittliche Ein-Jahres-Risiko eines Progress' einer MGUS in ein Multiples Myelom beträgt 1%. [17], [19] Dieses Risiko wird dabei von Faktoren wie einem abnormen Quotienten der freien Leichtketten, einem erhöhten Anteil der Plasmazellen im Knochenmark oder einem M-Protein-Level von >1,5g/dl beeinflusst. [16], [17], [20] Das 20-Jahres-Erkrankungsrisiko liegt bei diesen Patienten bei 58%, während für Patienten ohne aufgeführte Risikofaktoren ein 20-Jahres-Erkrankungsrisiko von 5% beschrieben ist. [17]

Stabile M-Protein-Werte oder freie-Leichtketten-Quotienten im Referenzbereich bedingen jedoch keinen Ausschluss eines Multiplen Myeloms. [17]

Bei der Analyse der Genotypen der MM-Patienten lassen sich verschiedene genetische Veränderungen belegen. Alle klonalen Plasmazellen eines Multiplen Myeloms weisen komplexe genetische und zytogenetische Veränderungen auf. [21] Man unterscheidet zwischen hyperdiploiden und nicht-hyperdiploiden Subtypen. Die drei häufigsten genetischen Veränderungen sind eine Mutation des Chromosoms 1 und 13 und das Auftreten eines hypoploiden Karyotyps. Sie zeigen prognostisch eine verkürzte Überlebenszeit. [21], [22] Ein hyperdiploider Karyotyp ist im Gegensatz dazu mit einem verbesserten Outcome verbunden. [21]

Bei ca. 60% der Multiplen-Myelom-Patienten liegt eine Chromosomen-Translokation mit Einbezug des heavy-chain-Lokus (IgH) vor. Diese Region des Chromosoms ist für die Kodierung der schweren Ketten zuständig. Die beschriebene Translokation führt über eine zunehmende Transkription von Onkogenen zu einer stärkeren Aktivierung. [21]

Eine Vielzahl der Translokationen lässt sich dabei auf dem Chromosom 14 finden. [23] Die drei hauptsächlichen IgH-Translokationen werden als t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32) und t(14;16)(q32;q23) beschrieben. [22]

Ein familiär gehäuftes Vorkommen des Multiplen Myeloms lässt sich nur in seltenen Fällen feststellen; ein erhöhtes Erkrankungsrisiko konnte aber für Verwandte ersten Grades von Myelom-Patienten aufgezeigt werden. [24] Die Risikoerhöhung bezieht sich dabei besonders auf weibliche Personen und auf Verwandte von weiblichen und im hohen Alter erkrankten Patienten. [24]

Eine Studie zu dem Einfluss einer bestehenden Autoimmunerkrankung auf die Inzidenz des Multiplen Myeloms zeigte keine Risikoerhöhung. [24]

Das Auftreten einer perniziösen Anämie in der Vorgeschichte des Patienten führt zu einer dreifachen Erhöhung des Erkrankungsrisikos. [24] Hierbei werden eine gemeinsame genetische Genese sowie umweltbedingte Prädispositionen diskutiert.

Ein vermindertes Erkrankungsrisiko konnte für Patienten mit einer chronischen rheumatischen Herzerkrankung aufgezeigt werden. [24]

Eine Metaanalyse von insgesamt 20 Studien zur Inzidenz und Mortalität des Multiplen Myeloms konnte einen statistisch signifikanten Einfluss von Adipositas

und Obesitas aufzeigen. [15] Demnach führt eine Zunahme des BMI zu einer erhöhten Inzidenz und Mortalität des Multiplen Myeloms. Mögliche Erklärungen bestehen dabei in einem erniedrigten Spiegel von Adiponectin und einem erhöhten Spiegel des pro-inflammatorischen Cytokins 6 und des Insulin-like-growth-factors 1. [15] Für untergewichtige Patienten konnte keine Beeinflussung der Inzidenz und Mortalität des Multiplen Myeloms aufgezeigt werden. [15]

## **2.4 Pathogenese**

Nahezu allen Multiplen Myelomen geht eine MGUS voraus. Normale Vorläufer-B-Zellen durchlaufen während der Differenzierung in Keimzentren der peripheren lymphatischen Organe sowohl VDJ-Rearrangements als auch einen Isotopen-Switch und reifen dadurch zu naiven B-Zellen. Verschiedene zytogenetische Mutationen, wie Translokationen, Ras-Mutationen, p16-Methylierungen, Myc-Onkogen- und p53-Mutationen führen zu Veränderungen der Genregulation des Zellzyklus'. [23] Die Regulationsveränderungen bewirken, dass ein Onkogen unter die Kontrolle eines regulatorischen Gens gestellt wird. Daraus folgt eine verstärkte Aktivierung. Diese Dysregulation führt zu einer Progression der MGUS in ein symptomatisches Stadium mit einer klonalen Vermehrung der entarteten Plasmazelle.

Durch die Adhäsion von MM-Plasmazellen an die Knochenmark-Stromazellen und extrazellulären Matrix-Proteine werden verschiedene Cytokine, wie Interleukin-6, Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), BAFF, Stroma Cell derived Growth Factor 1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) vermehrt exprimiert. [14] [25]

Eine Vielzahl von involvierten Proteinen und Kinasen führt zu einer Induktion der Angiogenese, zu vermehrter Migration, vermehrtem Wachstum und zu einer verstärkten Drug-Resistance der MM-Zellen. [11], [14]

Im Knochenmark wirken die MM-Plasmazellen sowohl auf hämatopoetische als auch auf nicht-hämatopoetische Zellen ein, wodurch vor allem Knochenläsionen und eine durch einen Antikörpermangel bedingte Immunschwäche entstehen. [11]

Durch eine vermehrte Expression von Osteoklasten-aktivierenden-Faktoren, wie IL-1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 und einer gleichzeitig auftretenden Reduktion des Rezeptors „Osteoprotegerin“ (OPG), werden Osteoklasten zunehmend aktiviert. [26]

Diese Aktivierung führt zum einen zu einer verstärkten Knochen-Resorption und den charakteristischen osteolytischen Veränderungen und zum anderen zu einer vermehrten Expression von IL-6. Wie bereits beschrieben, wirkt IL-6 wiederum stark wachstumsfördernd auf die malignen Plasmazellen des Multiplen Myeloms. Gleichzeitig führen erhöhte Konzentrationen von IL3, IL7 und dickkopf1 (DKK1) zu einer Hemmung der Osteoblasten-Differenzierung. [23]

Die malignen MM-Plasmazellen bilden komplette und inkomplette Immunglobuline, so genannte freie Leichtketten. Diese Immunglobuline lagern sich in verschiedenen Organen ab und können zu den charakteristischen Symptomen führen.

## **2.5 Einteilung des Multiplen Myeloms**

Die Klassifikation des Multiplen Myeloms erfolgt anhand des von den Myelom-Plasmazellen exprimierten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Leichtkette.

Man unterscheidet das IgG-, IgA-, IgM-, IgE-, IgD- und Leichtketten- bzw. Bence-Jones-Myelom.

Die freien Leichtketten stellen inkomplette Immunglobuline dar und lassen sich in  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten unterteilen.

IgG-, IgA- und Leichtketten-MM und bilden mit ca. 90% den Großteil der Multiplen Myelome. [6] Die weiteren Unterformen werden seltener diagnostiziert.

## 2.6 Klinische Merkmale

Die Erkrankung des Multiplen Myeloms ist durch ein oft unspezifisches Symptombild gekennzeichnet. Hauptsächlich wird dabei das Auftreten der folgenden fünf Symptome beobachtet: Knochenschmerzen, wiederkehrende Infektionen, Nierenfunktionseinschränkung bis hin zu einer Niereninsuffizienz, Anämie- und neurologische Auffälligkeiten. [6], [11], [27]

Bei ca. 70% der Patienten treten Knochenschmerzen auf, die als häufigstes Symptom der Erkrankung beschrieben werden. [25],[28] Die typische Schmerzlokalisierung ist dabei die Rippen- und Wirbelsäulenregion. Der Schmerz tritt vor allen Dingen bei Bewegung auf und wird, besonders bei längerer Krankheitsdauer, durch pathologische Frakturen verursacht. Die auftretenden Knochenläsionen lassen sich durch eine gesteigerte Knochenresorption und einen gleichzeitig verminderten Knochen-Aufbau erklären, hervorgerufen durch die bei dem Multiplen Myelom auftretende Proliferation der Tumorzellen im Knochenmark, die Aktivierung der Osteoklasten und die Inhibition der Osteoblasten. [25]

Durch die osteolytischen Veränderungen und die gesteigerte Knochen-Resorption wird eine große Menge von Kalzium in den Extrazellulären Raum freigesetzt. Auftretende Nierenfunktionseinschränkungen und Niereninsuffizienzen können die Hyperkalziämie verstärken. [29]

Als zweithäufigstes Symptom des Multiplen Myeloms findet sich eine Immunschwäche. [25] Bei 25% der Patienten treten rezidivierende, vor allem bakterielle Infektionen oft als Erstsymptom des Multiplen Myeloms in Erscheinung. [25] Die häufigsten Lokalisationen der Infektionen sind der obere Respirationstrakt und die ableitenden Harnwege. [29] Die Infektanfälligkeit wird dabei in erster Linie durch eine Hypogammaglobulinämie, ausgelöst durch eine verminderte Synthese und einen verstärkten Abbau von normalen Antikörpern, erklärt. [25]

Bei über 50% der Patienten tritt im Verlauf der Erkrankung eine Nierenfunktionseinschränkung auf; bei 25% der Patienten entsteht eine Niereninsuffizienz. [25] Die Pathogenese ist komplex und multifaktoriell bedingt, fast alle Patienten weisen aber eine tubuläre Schädigung auf. Die vermehrte Exkretion von Leichtketten führt dabei zu einer starken Erhöhung von aufgenommenen Proteinen in den Tubuluszellen. Als Folge kommt es durch

direkte toxische Prozesse oder auch auf indirektem Weg, durch die Freisetzung von intrazellulären lysosomalen Enzymen, zu einer so genannten Cast-Nephropathie. [25]

Weiterhin beeinflussen eine Hyperkalziämie, eine Hyperurikämie, rezidivierende Infektionen, glomeruläre Ablagerungen von Amyloid, nephrotoxische Medikamente und Kontrastmittel die Nierenfunktion. [29]–[31]

Ein weiteres häufiges Symptom des Multiplen Myeloms ist die Anämie, die fast immer als normozytär und normochrom zu klassifizieren ist. Lediglich 13% der Patienten weisen eine durch Vitamin-B-12- oder Folsäure-Mangel bedingte, megaloblastäre Anämie auf. [29] Die Anämie wird dabei hauptsächlich durch die Verdrängung des gesunden Knochenmarks durch infiltrierende Myelom-Plasmazellen und eine Inhibition der Hämatopoese durch von MM-Zellen sezernierten Faktoren erklärt. [25] Der Grad der Anämie ist dabei nicht proportional zu der Infiltration des Knochenmarks durch die MM-Zellen.

Selten werden Granulozytopenien und Thrombozytopenien beschrieben.

Unter der Therapie mit Lenalidomid oder Thalidomid und Dexamethason werden häufig Beinvenenthrombosen beobachtet. Diese lassen sich meist auf eine Interaktion der Myelom-Proteine mit Gerinnungsfaktoren und auf eine Funktionseinschränkung von mit Antikörpern beladenen Thrombozyten zurückführen. [25] Weiterhin kann sich in Abhängigkeit von der physikalischen Eigenschaft des Myelom-Proteins ein Hyperviskositätssyndrom entwickeln.

Auftretende neurologische Symptome können verschiedene Ursachen haben und sind vor allen Dingen im Hinblick auf die Therapieoption wichtig. Die Symptomatik reicht dabei von Schwäche und Müdigkeit bis hin zu Depressionen, radikulärer Symptomatik und Inkontinenz.

Recht häufig treten Polyneuropathien bei Patienten auf, welche eine Vorbelastung bezüglich der Polyneuropathie aufweisen und mit Lenalidomid, Thalidomid oder Bortezomib therapiert wurden.

## 2.7 Diagnose

### 2.7.1 Diagnose-Kriterien

Diagnose	Multiples Myelom (symptomatisch)	Smouldering Myeloma (asymptomatisch)	MGUS <sup>1</sup>	Solitäres Plasmozytom	Plasmazell-Leukämie
<b>Kriterien</b>					
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	≥ 10 %	≥ 10 %	< 10 %	< 10 %	
	<u>und / oder</u>	<u>und / oder</u>	<u>und</u>	<u>und</u>	
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar	≥ 30 g / l	< 30 g / l	nicht obligat nachweisbar	
	<u>und / oder</u>			<u>und</u>	
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar			nicht obligat nachweisbar	
	<u>und</u>	<u>und</u>	<u>und</u>	<u>und</u>	
Endorganschäden (CRAB Kriterien <sup>2</sup> )	nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	
				<u>und</u>	
andere Manifestationen				singuläre Osteolyse (evtl. mit Weichteil-Tumor)	≥ 2 x 10 <sup>9</sup> / l klonale Plasmazellen im Blut
					<u>und / oder</u>
				klonale Plasmazellen bioptisch gesichert	> 20 % Plasmazellen im Differentialblutbild

Abbildung 1: Diagnosekriterien des Multiples Myeloms nach der IMWG [32]

Die Diagnose des Multiples Myeloms erfolgt anhand der Kriterien der International Myeloma Working Group. [32]

Dabei wird zwischen dem symptomatischem und dem asymptomatischem Myelom, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Ursache (MGUS), dem solitären Plasmozytom und der Plasmazell-Leukämie unterschieden.

Die Kriterien des symptomatischen Myeloms werden wie folgt beschrieben:

- ≥ 10% klonale Plasmazellen im Knochenmark
- Nachweis eines monoklonalen Proteins im Serum und/ oder im Urin
- Nachweis von Myelombedingten Endorganschäden im Sinne der CRAB-Kriterien

Das Akronym „CRAB“ beschreibt dabei die folgenden vier Endorgan-Schädigungen:

- Hyperkalzämie (C) und / oder
- Niereninsuffizienz (R) und / oder
- Anämie (A) und / oder
- osteolytische oder diffuse Knochendestruktion (B) [1], [6]

### 2.7.2 Labordiagnostik

Bei der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms sollte eine Analyse der unten aufgeführten Laborparameter stattfinden. [6] Einen besonderen Stellenwert für die Diagnosestellung und das Monitoring der Erkrankung nehmen dabei neben den „Standard-Parametern“ die  $\beta$ -2-Mikroglobulin-Messung, die quantitative Bestimmung der freien Leichtketten im Serum mit der Bestimmung des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten und die Serum-Elektrophorese ein. [3], [33]–[35]

Die zu bestimmenden Laborparameter sind:

- Großes Blutbild
- Gerinnungsstatus
- Elektrolyte
- Gesamteiweiß und Albumin im Serum
- Nierenfunktions- und -retentionsparameter (Kreatinin, GFR, Harnstoff)
- LDH und GPT
- $\beta$ 2-Mikroglobulin im Serum als Serummarker der Tumormasse
- Serum-Elektrophorese mit Immunfixationselektrophorese im Serum und Urin
- Quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Serum
- Quantitative Bestimmung der freien  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten inklusive der Bestimmung des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten
- Quantitative Messung von Proteinen und Leichtketten im 24-Stunden-Sammelurin

### **2.7.3 Knochenmarks-Diagnostik**

Zur Diagnosestellung und späteren Verlaufsbeurteilung werden Knochenmarks-Aspirationen und -Biopsien durchgeführt. Weiterhin kann bei diesem diagnostischen Schritt Material für eine genetische Analyse gewonnen werden. In der zytogenetischen Analyse können dann die verschiedenen Abnormalitäten nachgewiesen werden, welche auch prognostischen Charakter besitzen. [29]

### **2.7.4 Bildgebende Diagnostik**

Der Goldstandard der bildgebenden Diagnostik ist die konventionelle Röntgenaufnahme gemäß des so genannten „Pariser Schema“. Dieses Schema beinhaltet die Aufnahme des Schädels und der Wirbelsäule in zwei Ebenen, des knöchernen Thorax, des Beckens und der proximalen Extremitätenabschnitte im anterioren-posterioren Strahlengang. [36]

Die konventionelle Röntgenaufnahme wird jedoch zunehmend von der low-dose-Ganzkörper-Computertomographie ersetzt, da dieses Verfahren sowohl sensitiver, als auch für den Patienten schneller und angenehmer durchführbar ist. [37]

Zwei zusätzliche bildgebende Verfahren sind die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET). Beide Verfahren ermöglichen eine Aussage über die Aktivität der Erkrankung im Sinne einer Infiltration der Plasmazellen in das Knochenmark. [36]

Ein Vorteil der Magnetresonanztomographie besteht in der Diagnostik von Nerven-Kompressionen und avaskulären Frakturen bereits vor dem Auftreten von Symptomen. [37]

Bei der Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET), die in Verbindung mit einer Computertomographie durchgeführt werden kann, werden anhand der Stoffwechselaktivität extramedulläre Myelom-Manifestationen nachgewiesen. [36] Die extramedullären Manifestationen sind dabei oft solide Myelom-Knoten. Weiterhin dient dieses bildgebende Verfahren auch zur Überwachung des Therapieansprechens.

Die Frequenz der Verlaufs- und Kontrolluntersuchungen sollte im Anschluss risikoadaptiert stattfinden. Dabei werden unter anderem Parameter wie die

Höhe des monoklonalen Proteins und der Infiltrationsgrad des Knochenmarks bewertet. [36]

## **2.8 Stadien des Multiplen Myeloms**

Die Einteilung der Stadien des Multiplen Myeloms erfolgt im klinischen Alltag anhand zweier verschiedener Systeme, der Klassifikation nach Durie und Salmon und dem Internationalen Staging-System (ISS).

Die Durie-Salmon-Klassifikation stellt dabei das ältere Klassifikations-System dar, während bei dem Internationalen Staging-System neue Laborparameter einbezogen werden.

Aktuell finden beide Einteilungen Verwendung bei der prognostischen Einschätzung von Patienten mit einem Multiplen Myelom.

Bezogen auf die vorliegende Untersuchung lässt sich anmerken, dass die Verlaufsbeobachtung der Patienten zum Teil in einem Zeitraum vor Publikation des ISS begonnen wurde. Aus diesem Grund wurden lediglich die Stadien nach der Durie-Salmon-Klassifikation analysiert. Das ISS wird vollständigshalber beschrieben.

### **2.8.1 Stadieneinteilung nach Durie und Salmon**

Bei der Durie-Salmon-Klassifikation von 1975 erfolgt die Einteilung der Patienten in drei verschiedene Myelom-Stadien. Die Einteilung wird dabei anhand von vier klinischen Parametern durchgeführt und korreliert mit der Tumormasse. [38]

Klinische Parameter sind: Hämoglobinkonzentration und Kalzium-Konzentration im Serum, Anzahl der Osteolysen und Konzentration des MM-Proteins.

Zur Beschreibung der Nierenbeteiligung als Therapiekriterium wird weiterhin zwischen zwei Zusatzbezeichnungen „A“ und „B“ anhand des Kreatinin-Wertes unterschieden. Stadien mit Kreatinin-Konzentrationen im Serum von  $\leq 2\text{mg/dl}$  werden durch die Zusatzbezeichnung „A“ gekennzeichnet; Konzentrationen  $> 2\text{mg/dl}$  mit „B“. [6]

Bei der erweiterten Stadien-Einteilung nach Durie und Salmon, dem Durie-Salmon-Plus-Staging-System, werden die oben aufgeführten Parameter durch

die Diagnostik mittels radiologischer Ganzkörper-Techniken, wie MRT, PET und CT ergänzt. [36] Dabei ist die Bewertung nach einem zuvor festgelegten Staging-System zur besseren Verlaufsbeurteilung sinnvoll. [36]

	<b>Stadium I</b> Alle Kriterien müssen erfüllt sein	<b>Stadium II</b>	<b>Stadium III</b> Mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein
<b>Hämoglobin- Konzentration im Serum</b>	>10 g/dl	Weder Stadium I noch III	< 8,5 g/dl
<b>Kalzium- Konzentration im Serum</b>	Normal		>3,0mmol/l
<b>Anzahl der Osteolysen</b>	Normale Knochenstruktur oder maximal 1 Osteolyse	Weder Stadium I noch III	Mehr als 2 Osteolysen
<b>Konzentration des Myelom- Proteins im Serum</b>	IgG <50 g/l bzw. IgA <30g/l	Weder Stadium I noch III	IgG > 70g/l bzw. IgA > 50g/l
<b>Konzentration des Bence- Jones-Proteins im Urin</b>	< 4g/24h	Weder Stadium I noch III	>12g/24h

**Zusatzkriterien:**

	<b>Zusatz-Stadium A</b>	<b>Zusatz-Stadium B</b>
<b>Kreatininkonzentration im Serum</b>	≤ 2mg/dl (177 µmol/l)	> 2 mg/dl (177µmol/l)

**Abbildung 2: Stadieneinteilung nach Durie&Salmon [6]**

### 2.8.2 Das Internationale Staging-System

Das 2005 von der IMWG veröffentlichte Internationale Staging-System kategorisiert die Patienten in 3 verschiedene Stadien-Gruppen und legt den Fokus dabei auf die Überlebensdauer. [38], [39]

Die Einteilung erfolgt anhand zweier Laborparameter, der  $\beta$ 2-Mikroglobulin- und der Albumin- Serumkonzentration.

Dabei stellt die Messung der  $\beta$ 2-Mikroglobulin-Konzentration den wichtigen Faktor für die Prognose der Überlebenszeit dar. [39]

	<b>Konzentration im Serum</b>	<b>Medianes Überleben in Monaten</b>
<b>Stadium I</b>	$\beta$ 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	62
<b>Stadium II</b>	weder Stadium I noch Stadium III  2 Möglichkeiten: - $\beta$ 2-Mikroglobulin <3,5 mg/l und Albumin <3,5g/dl oder - $\beta$ 2-Mikroglobulin 3,5 mg/l – 5,5mg/l unabhängig von der Albumin-Konzentration	44
<b>Stadium III</b>	$\beta$ 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l	29

Abbildung 3: Internationales Staging-System [40]

## **2.9 Therapiemöglichkeiten**

### **2.9.1 Indikation**

Die Indikation zur Einleitung einer Therapie besteht, laut aktueller Leitlinie, bei jedem symptomatischen Myelom. [6] Ein Myelom wird als symptomatisch bezeichnet, wenn mindestens eins der CRAB-Kriterien erfüllt ist. Weitere Indikationen sind das Auftreten von MM-bedingten Schmerzen, einer B-Symptomatik, eines Hyperviskositätssyndroms oder Symptomen, welche durch einen Rückgang der Erkrankung gemindert werden können. [6]

### **2.9.2 Substanzgruppen**

Zur medikamentösen Therapie des Multiplen Myeloms stehen insgesamt fünf verschiedene Substanzklassen zur Verfügung: [41]

- Alkylatoren (z.B. Melphalan und Cyclophosphamid)
- Anthrazykline (z.B. liposomales Doxorubicin)
- Corticosteroide (z.B. Dexamethason und Prednison)
- Immunmodulatoren (z.B. Thalidomid und Lenalidomid)
- Proteasom-Inhibitoren (z.B. Bortezomib)

Die Kombination dieser Substanzgruppen kann dabei nach verschiedenen Schemata erfolgen. [41]

### **2.9.3 Therapiemanagement von MGUS und asymptomatischem Myelom**

MGUS und asymptomatische Myelome werden in der Regel nach dem watch-and-wait-Prinzip überwacht. Dabei erfolgen, je nach individuellem Risiko eines Progress', Kontrolluntersuchungen in Abständen von drei bis zwölf Monaten. [42]

Bei einem Nachweis einer durch das Multiple Myelom verursachten Organschädigung, eines schnell ansteigenden Paraproteins oder einer starken Plasmazell-Infiltrationen in das Knochenmark spricht man von einem Progress. Das Myelom wird dann als symptomatisch bezeichnet und therapiert. [42]

#### **2.9.4 Therapiemanagement von symptomatischem Myelom bei Erstdiagnose**

Zu Beginn der Therapieplanung stellt sich die Frage nach einer Studieneignung des Patienten. Ist ein Patient für die Teilnahme an einer Studie geeignet, sollte er immer nach dem jeweiligen Therapieplan behandelt werden.

Im zweiten Schritt wird über die Durchführung einer Hochdosis-Konsolidierungs-Therapie entschieden. Ist der Patient für die Hochdosis-Therapie nicht geeignet, erfolgt unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinie, nach der Induktion mit verschiedenen möglichen Therapeutika eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib, Thalidomid oder Lenalidomid. Im Anschluss wird der Patient nach dem watch-and-wait-Prinzip überwacht. [6], [43] Vor Durchführung der Induktionstherapie sollte dabei evaluiert werden, ob das Erreichen der Stammzelltransplantations-Eignung im Verlauf der Behandlung ermöglicht werden kann. Ist dies der Fall, nimmt man bei der Auswahl der Induktions-Therapeutika von Melphalan-haltigen Schemata Abstand. [6]

Bei einer Hochdosis-Therapieeignung erfolgt die Behandlung des Patienten unter Verwendung bestimmter Induktions-Therapeutika. Die Auswahl des Therapeutikums wird dabei durch Faktoren wie genetisches Risikoprofil, Durchführung einer späteren Stammzellsammlung und vorbestehende Komorbiditäten bestimmt. [6], [42]

In der Regel erfolgt eine Stammzellsammlung nach circa drei bis sechs Zyklen der Induktionstherapie. [6], [42] Zur Mobilisierung der Stammzellen wird hauptsächlich der Granulozyten-stimulierende Faktor, kurz G-CSF, gegebenenfalls auch in Verbindung mit dem CXCR4-Hemmer Plerixafor verwendet. [6], [44] Im Anschluss werden die Hoch-Dosis-Therapie und die autologe Stammzelltransplantation durchgeführt.

Studienvergleiche zeigten dabei, dass Patienten, welche mit den immunmodulatorischen Therapeutika Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid,

einer Hoch-Dosis-Therapie und folgender autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, ein signifikant besseres Outcome, gemessen an progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben aufwiesen. [45][46]

Die Therapie mit Lenalidomid wurde dabei in einigen Studien im Vergleich zu einer Thalidomid-Therapie als potenter beschrieben: Patienten, die unter Thalidomid kein Therapieansprechen zeigten, konnten unter Lenalidomid-Schema eine bessere Response erreichen. [47]

Hinsichtlich des Alters der Patienten können keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden; die Therapie erzielt also sowohl bei jungen, als auch bei älteren Patienten eine Verbesserung des Outcomes. [48]

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der immunmodulatorischen Therapeutika auch ohne vorherige Stammzelltransplantation eine positive Auswirkung auf das progressionsfreie Überleben hat. [49][50]

Eine mögliche Erhaltungstherapie erfolgt dann angepasst an das genetische Risikoprofil mit Bortezomib-, Thalidomid- oder Lenalidomid-haltigen Schemata. Dabei sollte erwähnt werden, dass keine der drei Substanzen zum jetzigen Zeitpunkt eine Zulassung als Erhaltungstherapeutikum besitzt. Diverse Studien haben aber gezeigt, dass sich eine Erhaltungstherapie mit diesen Substanzen positiv auf die Response-Rate und das progressionsfreie- und Gesamtüberleben auswirkt. [6], [31], [51]–[54]

### **2.9.5 Therapiemanagement bei Rezidiv- und Erhaltungstherapie**

Die Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms folgt keinem standardisierten Schema, sondern sollte individuell angepasst werden. Dabei richtet sich die Auswahl der Therapeutika vor allen Dingen nach patientenbezogenen Faktoren, wie Alter, Komorbidität, Aggressivität des Multiplen Myeloms, vorherigen Therapien und dabei aufgetretenen Nebenwirkungen. [6], [11], [55]

Weiterhin sollten auch soziale Faktoren, wie die Erreichbarkeit der stationären Versorgung, die Compliance und Kompetenz des Patienten zur Durchführung der Therapie beachtet werden. [55]

In Deutschland stehen derzeit folgende Therapeutika zur Verfügung: [6]

- Lenalidomid mit Dexamethason
  - o Die Gabe sollte nur bei mindestens einer vorherigen Therapie erfolgen.
- Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit liposomalem Doxorubicin und Dexamethason
  - o Die Gabe sollte nur bei mindestens einer vorherigen Therapie und bei bereits durchgeführter Knochenmarks-Transplantation bzw. fehlender Eignung erfolgen.
- Bendamustin in Kombination mit Prednison
  - o Die Gabe sollte nur erfolgen, wenn es sich um ein Myelom im Stadium II mit Progress oder Stadium III nach Salmon-Durie-Klassifikation handelt.
- Promalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason
  - o Die Gabe sollte nur bei mindestens drei vorherigen Therapien, darunter Bortezomib- und Lenalidomid-Schemen, erfolgen.

Kombinationen der Substanzen können dabei zur Steigerung einer Therapie-Wirksamkeit und einer Überwindung möglicher Therapie-Resistenzen verwendet werden. [56] In einigen Quellen wird dabei ein Wechsel der Substanzklasse und eine Kombination mit Steroiden empfohlen. [27]

Bei einem Auftreten des Rezidivs mehr als sechs Monate nach Beendigung der letzten Therapie kann das vorherige Therapie-Schema bzw. die Primärtherapie wiederholt werden. [27], [42], [56]

Für Patienten unter Erhaltungstherapie mit den neuen immunmodulatorischen Substanzen wie Lenalidomid und Thalidomid konnten einige Untersuchungen bereits eine positive Auswirkung auf das Gesamtüberleben zeigen. [54], [57], [58] Bis weitere umfassende Studien vorliegen, sollte ein patientenspezifisches Abwägen von Risiken und Nutzen erfolgen, um sich für eine medikamentöse Erhaltungstherapie oder ein watch-and-wait-Prinzip zu entscheiden. [57], [59] Bei Erschöpfung aller Therapiemöglichkeiten oder zu schlechtem Gesundheitsstatus' des Patienten sollte eine palliativmedizinische Vorstellung erfolgen.

### **2.9.6 Supportive Maßnahmen**

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie können bei einem Multiplen Myelom ergänzende Therapiemaßnahmen sinnvoll sein.

Die bei vielen Myelom-Patienten auftretenden Knochenschmerzen und Knochen-Läsionen lassen sich häufig mit analgetischen Medikamenten therapieren. Da das Multiple Myelom strahlensensibel ist, wird bei bestimmter Indikation auch eine Strahlentherapie empfohlen. Als Indikation gelten dabei vor allen Dingen solitäre und extramedulläre Plasmazelltumore, Skelettschmerzen bei Versagen der konventionellen medikamentösen Analgetika-Therapie, frakturgefährdende Osteolysen, chirurgisch versorgte pathologische Frakturen und ein primär operatives Querschnittssyndrom. [6], [60] Auch in palliativen Situationen kann eine low-dose-Strahlentherapie erfolgen. [37]

Treten Läsionen in langen Röhrenknochen, spinale Kompressionsfrakturen oder Rückenmarks-Kompressionsfrakturen auf, wird zu einer orthopädischen Vorstellung geraten. [6]

Nach aktueller Leitlinie sollte bei dem Nachweis von mindestens einer Osteolyse eine Bisphosphonat-Therapie erfolgen mit dem Ziel das Auftreten von pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompressionen, Knochen-Interventionen und der Hyperkalzämie zu verringern. [6], [37]

Eine Möglichkeit der prophylaktischen Therapie von skelettalen Manifestationen bei Patienten mit Multiplem Myelom besteht in der Gabe von intravenös verabreichter Zoledronsäure oder Pamidronat. [37]

Da es unter Therapie mit Thalidomid oder Lenalidomid in Kombination mit hochdosierten Steroiden oder einer Chemotherapie zu einer tiefen Venen-Thrombose kommen kann, ist es ratsam die Indikation einer angepassten antikoagulatorischen Prophylaxe zu evaluieren. [6]

Bei gehäuften Infektionen kann weiterhin die intravenöse Gabe von Immunglobulinen sinnvoll sein. [6] Zur Infektionsprophylaxe sollten MM-Patienten die vorgeschriebenen Impfungen erhalten.

## 2.10 Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens

Die aktuellen Kriterien der Internationalen Myeloma Working Group wurden 2006 publiziert. [6] Mit Einführung der Kriterien wurde eine bessere Vergleichbarkeit des Ansprechens auf neue Therapien ermöglicht. [1], [2], [6] Mit den neuen Kriterien wurde auch die Messung der freien Leichtketten im Serum mittels Leichtketten-Assay als Remissionsmarker eingeführt. [1], [2], [6] Die Einführung eines Testverfahrens bietet dabei einen wichtigen Vorteil der Kriterien zur Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit oligo-sekretorischem oder non-sekretorischem Myelom. [6] Eine Normalisierung der freien-Leichtketten-Konzentrationen wird in den Ansprechkriterien als guter Marker für einen hohen Remissions-Status beschrieben. [1]

Als Ergänzung der bisher gültigen Ansprechkriterien wurde die stringent complete response (sCR) als höchster Remissionsstatus eingeführt. Weiterhin wurde der Status einer near-CR durch den Status einer VGPR ersetzt. [2]

### Response-Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) von September 2013

<b>Status</b>	<b>Kriterien</b>
<b><u>sCR</u></b>  alle Kriterien sind erfüllt	<ul style="list-style-type: none"> <li>- M-Protein ist bei Immunfixation in Serum und Urin nicht nachweisbar</li> <li>- FLK-Quotient ist normalisiert</li> <li>- Keine Weichteilmanifestation nachweisbar</li> <li>- &lt; oder = 5% Plasmazellen im Knochenmark nachweisbar, keine klonalen Plasmazellen in der Immunhistochemie nachweisbar</li> </ul>
<b><u>CR</u></b>  Alle Kriterien müssen erfüllt sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>- M-Protein ist bei Immunfixation in Serum und Urin nicht nachweisbar</li> <li>- Keine Weichteilmanifestation nachweisbar</li> <li>- &lt; oder = 5% Plasmazellen im Knochenmark</li> </ul>
<b><u>VGPR</u></b>  Alle Kriterien müssen erfüllt sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bei der M-Protein-Elektrophorese &gt; oder = 90% Reduktion im Serum <u>und</u> &lt;100mg/24h im Urin <u>oder</u> kein M-Protein in Serum und Urin nachweisbar</li> <li>- M-Protein in der Immunfixation nachweisbar; kein Nachweis in der Elektrophorese</li> </ul>

<b>PR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bei der M-Protein-Elektrophorese &gt; oder = 50% Reduktion im Serum <u>und</u> &gt; oder = 90% Reduktion im Urin <u>oder</u> &lt;200mg/24h im Urin</li> <li>- &gt; 50% Reduktion des FLK-Quotienten, falls das M-Protein nicht bestimmbar ist</li> <li>- &gt; 50% Reduktion der Weichteil-Manifestation (obligates Kriterium)</li> <li>- &gt; 50% Reduktion der Infiltration der Plasmazellen im Knochenmark, falls der Anteil vor der Therapie &gt;30% war und falls das M-Protein und der FLK-Quotient nicht bestimmbar sind</li> </ul>
<b>SD</b>	<b>Weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD sind erfüllt</b>
<b>PD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bei der M-Protein-Elektrophorese &gt; oder = 25% Anstieg im Serum <u>und</u> absolut <math>\geq 0,5\text{g/dl}</math> <u>und/oder</u> &gt; 25% Anstieg im Urin oder absolut <math>\geq 200\text{mg/24h}</math></li> <li>- &gt; 25% Anstieg des FLK-Quotienten</li> <li>- Neuauftreten einer Weichteilmanifestation oder Progress</li> <li>- &gt;25% Anstieg <u>und</u> absolut um &gt; 10% Plasmazellen im Knochenmark</li> </ul>
<b>MR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduktion des Serum-M-Gradienten &gt;25%, aber &lt;49% und</li> <li>- Reduktion des Urin M-Gradienten um 50-89% (&gt;200mg/24h)</li> <li>- Größenreduktion von Weichteilmanifestation um 24-49%</li> <li>- Keine Zunahme in Anzahl und Größe von Osteolysen</li> </ul>

**Abbildung 4: Response-Kriterien der IMWG von 2013**

**sCR:** stringent complete remission; stringente komplette Remission

**CR:** complete remission; komplette Remission

**VGPR:** very-good-partial-remission; sehr gute partielle Remission

**PR:** partial remission; partielle Remission

**SD:** stable disease; stabile Erkrankung

**PD:** progressive disease; progressive Erkrankung

**MR:** minor response bei rezidierten, refraktären Myelomerkrankungen;

**FLK-Quotient:** Freie-Leichtketten-Quotient;  $\kappa/\lambda$ -Quotient.

## 2.11 Prognostische Faktoren des Multiplen Myeloms

Die Prognose eines Myelom-Patienten ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Zum einen ist die Konstitution des Patienten entscheidend. Dabei werden Faktoren wie das Alter, die Komorbidität, die vorhandene Selbstversorgung und die Lebensqualität betrachtet. [6]

Zum anderen müssen die vorliegenden biologischen Faktoren des Multiplen Myeloms beachtet werden. Darunter fallen beispielsweise der Genotyp, die Plasmazell-Proliferation und -Ausschwemmung, die Konzentration der Bence-Jones-Proteine im Urin, die Konzentration der Serum-Laktat-Dehydrogenase und die Organmanifestation. [6], [36]

Die mit einer schlechteren Prognose verbundenen Genmutationen sind vor allen Dingen: Translokation t(4;14), t(14;16) und t(14;20); Deletion del(17p,1p) und del(13q), Monosomie 13 und 1q21-Amplifikation. [6], [22], [42]

Weiterhin stellt die Konzentration der freien Leichtketten im Serum bzw. das Abweichen des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten vom Referenzbereich einen wichtigen Prognosefaktor dar. Dabei erhöhen abnorme Konzentrationen der freien Leichtketten im Serum und ein Quotient außerhalb des Referenzbereiches das Risiko für den Progress eines MGUS, AMM und eines solitären Plasmozytoms in ein aktives Multiples Myelom. [20], [61], [62]

Auch anhand bildgebender Verfahren lassen sich prognostische Unterschiede formulieren: Diffuse Infiltrations-Muster in einer MRT-Untersuchung wirken sich prognostisch negativ auf das progressionsfreie Überleben aus. [36]

Extramedullären Manifestationen der Erkrankung beeinflussen die Prognose ebenfalls: Bei den Hoch-Risiko-Patienten, welche anhand bestimmter genetischer Muster identifiziert werden können, treten häufiger extramedulläre Manifestationen auf. Das Auftreten ist dabei mit einer kürzeren progressionsfreien- und Gesamtüberlebenszeit verbunden. [12]

Auch der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung ist für die Prognose des Multiplen Myeloms entscheidend. Dabei hat eine Verzögerung bei der Diagnosestellung einen signifikant negativen Einfluss auf das Krankheitsfreie Überleben. [63] Das Gesamtüberleben wird dabei nicht signifikant beeinflusst. [28]

Weiterhin zeigen Patienten, bei denen die Diagnose verzögert gestellt wurde, eine höhere Komplikationsrate. [28]

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

#### **3.1.1 Patientenakten**

Die Zusammenstellung der Patientendaten erfolgte durch Aktenstudium der „Papier-Akten“ und der digitalen Krankenakten im SOARIAN®-System.

Die verwendeten Daten wurden im Verlauf der Klinikaufenthalte der Patienten in der Poliklinik für Stammzelltransplantation am Universitäts-Klinikum Hamburg-Eppendorf erhoben. Alle Patienten unterschrieben dabei eine Einverständniserklärung zur Verwendung ihrer Daten zu Forschungszwecken.

Die Analyse der Labordaten erfolgte anhand einer Zusammenstellung der Werte für die  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten und deren Quotienten unter Therapie von dem Medizinischen Labor Bremen.

#### **3.1.2 Auswahlkriterien der Patienten**

Die Auswahl der Patienten für die statistische Analyse erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung der Patienten zur Verwendung der persönlichen Daten für Forschungszwecke
- Erreichen der Volljährigkeit ( $\geq 18$  Jahre) zum Einwilligungszeitpunkt
- Erkrankung an einem Multiplen Myelom
- Einnahme des Medikamentes Revlimid; dabei:
  - Unabhängigkeit der Dosis
  - Unabhängigkeit des Einnahmezeitraums
  - Unabhängigkeit des Therapieerfolges
- Vorliegen der vollständigen Daten:
  - Angaben zu einer allogenen und/ oder autologen Stammzelltransplantation wie Datum und Konditionierung
  - Datum der Erstdiagnose, Myelomart
  - Therapieart, Therapienummer und Therapieerfolg
  - Beginn und Dauer der Lenalidomid-Therapie, Kombination mit Dexamethason-Gabe

- Eventuelles Vorliegen der Daten, wenn möglich:
  - Stadium bei Erstdiagnose
  - Chromosomenanalyse
  - Spender und Matching bei allogener Stammzelltransplantation
  - Dosis bei Revlimid-Einnahme
  - Remissionsstatus bei Therapie
- Vorliegen der folgenden Labordaten:
  - $\kappa$ -Leichtketten
  - $\lambda$ -Leichtketten
  - $\kappa/\lambda$ -Quotienten

Bei Nicht-Erfüllen der oben genannten Kriterien erfolgte ein Ausschluss der Patienten aus der statistischen Analyse.

## 3.2 Lenalidomid

Lenalidomid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren. Der Handelsname lautet Revlimid®. Lenalidomid ist in Europa seit dem 12.12.2003 als Orphan-Drug in Kombination mit Dexamethason zur Rezidivtherapie von Myelom-Patienten, welche zuvor bereits mindestens eine Therapie erhielten, zugelassen. [8],

Die Patienten sollten dabei bereits mindestens eine Vortherapie erhalten haben. [43], [64]

### 3.2.1 Struktur

Die Summenformel von Lenalidomid lautet:  $C_{13}H_{13}N_3O_3$ . [7] Chemisch wird Lenalidomid als 3-(4'-aminoisindoline-1'-one)-1-piperidine-2,6-dione bezeichnet. [7] Strukturell wird es als Thalidomid-Analogon beschrieben. Lenalidomid liegt als so genanntes Racemat vor, es handelt sich also um ein 1:1-Gemisch des R- und S-Enantiomers.

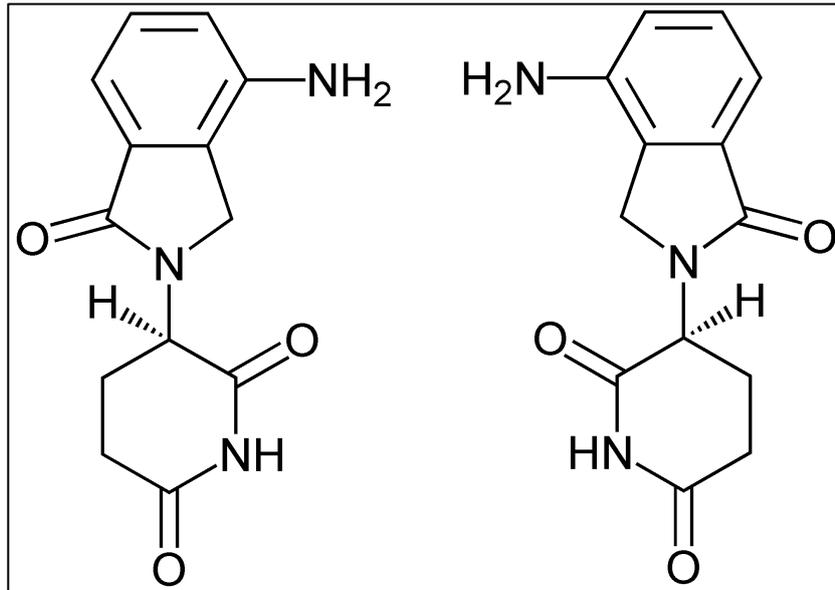


Abbildung 5: Strukturformel/Molekülbild Revlimid [65]

### 3.2.2 Medikamentengabe

Revlimid® wird als Hartkapsel oral verabreicht und liegt in den folgenden Dosierungen vor: 5mg, 10mg, 15mg und 25mg.

Die Einnahme erfolgt einmal täglich an den Tagen 1-21 eines 28-tägigen Zyklus; anschließend folgen sieben einnahmefreie Tage.

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 25mg pro Tag. [64] Bei unerwünschten Nebenwirkungen, wie stark ausgeprägten Thrombozytopenien und Neutropenien Grad 3-4 oder anderen stark-toxischen, auf das Lenalidomid-zurückzuführende Wirkungen, sollte eine Dosisreduktion nach Schema oder eine eventuelle Therapiepause erfolgen. [8], [9]

Da Lenalidomid hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird, ist bei einer Nieren-Funktionseinschränkungen eine Dosisanpassung erforderlich. [9], [64]

Diverse Studien zeigten einen Überlebensvorteil von Patienten mit einer kombinierten Einnahme von Lenalidomid und Dexamethason, zusätzlich verbunden mit einer Reduktion der Steroiddosis. [44], [66], [67]

Bei der kombinierten Gabe mit Dexamethason wird folgendes Schema empfohlen: An den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 der ersten vier Zyklen und an den Tagen 1-4 der folgenden Zyklen sollte zweimal täglich 40mg Dexamethason verabreicht werden. [8]

Liegt die Zahl der Neutrophilen Granulozyten unter  $1,0 \times 10^9/l$  und / oder die Zahl der Thrombozyten unter  $75 \times 10^9/l$ , bzw. in Abhängigkeit der Knochenmarksinfiltration unter  $30 \times 10^9/l$ , wird die Einleitung einer Therapie mit Lenalidomid nicht empfohlen. [9]

Bei der Einnahme von Revlimid® sollte auf eine strenge Schwangerschaftsverhütung geachtet werden. In den ersten acht Therapiewochen wird die wöchentliche Kontrolle des Blutbildes empfohlen. Bei einem erhöhten Thromboembolie-Risiko sollte eine Antikoagulation erfolgen.

### **3.2.3 Wirkungsweise**

Lenalidomid beeinflusst das Immunsystem als Immunmodulator durch verschiedene Mechanismen. Insgesamt unterscheidet man fünf verschiedene Wirkungen.

1. Lenalidomid besitzt eine antiproliferative Wirkung und hemmt die Bildung bestimmter hämatopoetischer Tumorzellen, einschließlich Myelom-Plasmazellen und Zellen, welche eine Chromosom-5-Deletion aufweisen. [9] Die antiproliferative Wirkung führt zu einem Wachstumsstopp der Tumorzellen und zur Apoptose.

2. Weiterhin hemmt Lenalidomid die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine, vor allem von TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-12 durch Monozyten. [9]

3. Lenalidomid aktiviert das zelluläre Immunsystem und verstärkt somit den Anti-Myelomzellen-Effekt in dem es die T-Zell- und NK-Zell-vermittelte Immunantwort fördert und die Anzahl der natürlichen NK-Zellen erhöht. [9], [68], [69] Wolschke et al. beschrieben einen signifikanten Anstieg von NK- und T-Zellen unter Lenalidomid-Therapie im Sinne eines Immunvermittelten Graft-versus-Tumor-Effektes. [69] Dieser Anstieg der Immunzellen führte dabei zu einem verbesserten Outcome im Sinne einer gesteigerten Rate von Patientin mit einer kompletten Remission. [69] Patienten mit einer erhöhten Resistenz gegenüber der Lenalidomid-Therapie zeigten dabei keinen signifikanten Anstieg der NK-Zellen. [69]

4. Durch die Blockade der Migration und Adhäsion von Endothelzellen hemmt Lenalidomid die Angiogenese und wirkt inhibitorisch auf die Bildung von

Mikrogefäßen. Dieser Effekt führt zu einer verminderten Blutversorgung der Tumorzellen. [9]

5. Ferner steigert es über die Aktivierung von CD34<sup>+</sup> hämatopoetischen Stammzellen die fetale Hämoglobin-Konzentration.

Aktuell wird weiterhin ein Zusammenhang zwischen dem Protein Cereblon und der Wirkung von Lenalidomid diskutiert. Cereblon ist ein ubiquitär exprimiertes Protein, das als molekulare Zielstruktur von Lenalidomid eine zentrale Stellenwert im Wirkmechanismus einnimmt. [70] Zhu et al. zeigten eine Abhängigkeit der Lenalidomid-Wirkung von Cereblon auf: [71] Eine verminderte Cereblon-Konzentration war dabei mit einer verminderten Wirkung des Lenalidomids und einer zunehmenden Resistenz gegenüber einer Lenalidomid-Therapie assoziiert. [70]–[72] Gandhi et. al beschrieben Cereblon dabei als prädiktiven Biomarker für eine gute Response unter Lenalidomid-Therapie. [70]

#### **3.2.4 Pharmakokinetik**

Nach oraler Gabe wird Lenalidomid bei gesunden Probanden schnell resorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration in einem Zeitraum von 0,5 bis 2 Stunden nach der Medikamentengabe. [9]

Im Allgemeinen steigen die Maximalkonzentration ( $C_{Max}$ ) von Lenalidomid und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) proportional zur Dosis an. [9] Multiple Dosen führen dabei nicht zu einer ausgeprägten Akkumulation des Wirkstoffes.

Die relative Plasmaverfügbarkeit ist, je nachdem ob der Wirkstoff als S- oder R-Enantiomer vorliegt, mit 56% bzw. 44% angegeben. [9]

Die Ausscheidung des Lenalidomids erfolgt hauptsächlich renal. Dabei wird der Wirkstoff nur zu einem geringen Anteil metabolisiert. 82% des Lenalidomids werden unverändert über den Urin ausgeschieden. [9]

Die Plasma-Halbwertszeit beträgt circa drei Stunden. [9]

### **3.2.5 Unerwünschte Wirkungen**

Die zwei schwerwiegendsten, unerwünschten Wirkungen unter Therapie sind eine Neutropenie Grad 4 und eine venöse Thrombembolie im Sinne einer pulmonalarteriellen Embolie oder tiefen Beinvenenthrombose. [8], [9]

Weiterhin werden chronische Fatigue, Obstipation, Diarrhoe, Muskelkrämpfe und Thrombozytopenien beschrieben. Seltener werden Anämien, Arm- und Bein-Ödeme, allergische Reaktionen und Hautsymptome beobachtet.

Eine weitere wichtige unerwünschte Wirkung ist das vermehrte Auftreten von einer Zweitneoplasie, zum Beispiel Basalzell- und Plattenepithel-Karzinome oder hämatologische Erkrankungen wie AML und MDS. [9]

Bei bestehendem großen therapeutischen Nutzen einer Lenalidomid-Therapie wird die Gabe trotz möglicher Nebenwirkungen empfohlen. [73]

## **3.3 Freie Leichtkette**

### **3.3.1 Synthese und Bedeutung**

Die Synthese der freien Leichtketten erfolgt in Antikörper-bildenden Zellen, den so genannten Plasmazellen.

In den Plasmazellen werden die schweren und leichten Ketten der Antikörper getrennt voneinander synthetisiert. Im ungebundenen Zustand bezeichnet man die Ketten als „freie Ketten“. Nach der Ketten-Synthese binden leichte und schwere Ketten, gemäß der Struktur des zu bildenden Antikörpers, aneinander und werden als „gebundene Ketten“ bezeichnet. Insgesamt unterscheidet man fünf verschiedene Typen von schweren Ketten (IgA, IgD, IgE, IgG und IgM) und zwei Arten von leichten Ketten ( $\kappa$  und  $\lambda$ ). Da eine Plasmazelle nur eine spezifische Klasse von schweren und leichten Ketten synthetisieren kann, entstehen so insgesamt zehn verschiedene Subgruppen für Immunglobuline: IgA  $\kappa/\lambda$ , IgD  $\kappa/\lambda$ , IgE  $\kappa/\lambda$ , IgG  $\kappa/\lambda$  und IgM  $\kappa/\lambda$ .

Aus bislang unbekanntem Gründen können Plasmazellen auch bei gesunden Menschen einen Überschuss an Leichtketten synthetisieren. Gelangen die

freien Leichtketten in die Blutbahn, sind sie unter anderem durch ein Free-Light-Chain-Assay quantitativ messbar. Die Konzentration der Leichtketten im Serum wird dabei zum einen durch die Syntheserate und zum anderen durch die renale Clearance bestimmt.

Die Serumhalbwertszeit der freien Leichtketten beträgt ca. 2-4h. [74] Bei im Vergleich zu intaktem Immunglobulin kurzer Serumhalbwertszeit kann so eine schnelle Aussage über Therapieansprechen und ein weiteres Procedere ermöglicht werden. [3], [33], [74]–[76]

Die Metabolisierung erfolgt im proximalen Tubulus der Niere. Pro Tag können hier ca. 10-30g der freien Leichtketten metabolisiert werden. [75]

Bei Monoklonalen Gammopathien tritt eine übermäßige Synthese von meist funktionslosen Antikörper-Fragmenten auf, welche als so genanntes M-Protein bezeichnet werden.

Dabei besteht ein Zusammenhang zwischen der Menge der synthetisierten Ketten und der Aktivität der Plasmazell-Erkrankung.

Ist die Menge der synthetisierten Proteine so groß, dass die Nierenschwelle überschritten wird, kann ein Nachweis im Urin erfolgen.

Bei bestimmten klinischen Fällen lässt sich eine Erhöhung der Konzentration der freien Leichtketten nachweisen, obwohl keine Plasmazell-Erkrankung vorliegt. Als Beispiele lassen sich anführen: Immunsuppression, Immunstimulation, verminderte renale Clearance. [74]

Zur Interpretation ist dabei auch die Berechnung des Quotienten entscheidend: Der Quotient kann dabei trotz gleichwertiger Erhöhung beider FLK im Referenzbereich liegen. Nimmt der Quotient einen Wert außerhalb des Referenzbereiches an, sollte eine myeloproliferative oder lymphoproliferative Erkrankung ausgeschlossen werden. [74]

### **3.3.2 Messmethoden der freien Leichtketten**

Die quantitative Messung und die Typisierung der freien Leichtketten erfolgt durch eine Kombination von drei verschiedenen Methoden: Die Serum-Elektrophorese, die Immunofixations-Elektrophorese und das Free-Light-Chain-

Assay. Eine mögliche Untersuchungsmethode besteht in der Urin-Elektrophorese.

Die Serum- Elektrophorese, die Urin-Elektrophorese und das Free-Light-Chain-Assay dienen ausschließlich der quantitativen Messung des M-Proteins, während die Typisierung der Untergruppe des M-Proteins durch die Immunofixations-Elektrophorese erfolgt.

Der Vorteil des Free-Light-Chain-Assays gegenüber der Serum- oder Urinelektrophorese liegt in einer höheren Sensitivität. Der Nachweis von freien Leichtketten ist bei dieser Methode bereits bei einer normwertigen Konzentration möglich, während die Leichtkettenkonzentration bei dem Nachweis durch eine Serum- oder Urin-Elektrophorese um ein Vielfaches des Normwertes erhöht sein muss. [77]

Auch zeigt sich ein Unterschied in den Halbwertszeiten. Die Halbwertszeit der freien Leichtketten beträgt 2-4 Stunden, bei den intakten Immunglobulinen 6 bis 25 Tage. [74], [78]

Durch die Messung der freien Leichtketten bei kurzer Halbwertszeit können somit sowohl das Therapieansprechen, als auch das Auftreten eines möglichen Rezidivs schnell erkannt werden. [79]

Darüber hinaus besteht ein Vorteil des Free-Light-Chain-Assay in der Durchführbarkeit des zuvor nicht möglichen Patienten-Monitorings bei non-sekretorischem Myelom, da ein Teil der bislang als „non-sekretorisch“ bezeichneten MM freie Leichtketten sezernieren. [80]

Die Untersuchung des 24-Stunden-Urins per Urin-Elektrophorese wurde aufgrund der höheren Genauigkeit und der einfacheren Durchführbarkeit weitgehend von dem Free-Light-Chain-Assay ersetzt. [75], [81], [82]

Bei Erstdiagnose einer monoklonalen Gammopathie, auffälligen Protein-Konzentrationen im Urin >200mg und bei Patienten mit AL-Amyloidose ist die Serum-Urin-Elektrophorese jedoch weiterhin ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik und des Monitorings. [78]

Auch im Diagnostik-Algorithmus bei Patienten mit unerklärlichem akuten Nierenversagen nimmt das Free-Light-Chain-Assay einen wichtigen Stellenwert ein: Durch die Detektion und Messung der monoklonalen freien Leichtketten kann bei Auftreten einer Myelom-Niere eine schnelle Diagnosestellung und Therapieeinleitung erfolgen. [33]

Die schnelle Verminderung der freien Leichtketten im Serum ist dabei mit einer besseren renalen Regeneration und mit einem signifikant besseren Patienten-Outcome verbunden. [83]

Die Quantifizierung der freien Leichtketten erfolgte bei dem vorliegenden, untersuchten Patientenkollektiv durch das auf polyklonalen Antiseren-basierte Freelite® -Assay der Firma „The Binding Site“.

### **3.3.3 Messverfahren des Free-Light-Chain-Assays**

Das zweistufige Messverfahren des Free-Light-Chain-Assays wurde zu Beginn des 21. Jahrhunderts entwickelt. [80]

Zunächst wird dabei die Konzentration von  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Ketten einzeln gemessen, anschließend erfolgt die Berechnung des Quotienten der freien Leichtketten.

Die Analyse erfolgt durch ein Immunonephelometer und wird unter Verwendung von polyklonalen Antikörpern durchgeführt. Die Antikörper sind spezifisch für ein bestimmtes Epitop der Leichtketten. Dieses Epitop ist nur bei freien Leichtketten, also im ungebundenen Zustand, für eine Bindung zugänglich. Je größer dabei die Spezifität der Antikörper ist, desto genauer erfolgt die Berechnung der Konzentrationen, da keine Kreuzreaktivität auftritt. [74]

### **3.3.4 Interpretation der Messergebnisse**

Die Referenzbereiche der Messwerte sind im Folgenden dargestellt:

Referenzbereiche:

- Kappa ( $\kappa$ ) : 3,3 – 19,4 mg/l
- Lambda ( $\lambda$ ): 5,7 – 36,3 mg/l
- Kappa/Lambda-Quotient ( $\kappa/\lambda$ ): 0,26-1,65

Für Patienten mit einer Einschränkung der Nierenfunktion wird ein angepasster Referenzbereich (0,37 – 3,1 mg/l) zur Interpretation der Messwerte empfohlen. [40]

Nimmt der Quotient einen Wert unter 0,26 an, tritt eine  $\lambda$ -Klonalität auf. Diese

$\lambda$ -Klonalität bedeutet, dass vermehrt  $\lambda$ -Leichtketten synthetisiert werden. Weist der Quotient einen Wert von  $>1,65$  auf, besteht bei einer vermehrten  $\kappa$ -Leichtketten-Synthese eine  $\kappa$ -Klonalität.

Werte außerhalb des Referenzbereiches können auf eine monoklonale Erkrankung hinweisen und bedürfen einer medizinischen Abklärung. Die Rate falsch-positiver Ergebnisse liegt zwischen 0-4%. [78]

### **3.3.5 Limitationen des Free-Light-Chain-Assays**

Bei den oben genannten Vorteilen weist das Free-Light-Chain-Assay auch Begrenzungen auf. Zum einen kann es durch so genannte lot-to-lot-Variationen zu einer variablen Immunaktivität von individuellen monoklonalen freien Leichtketten und dadurch zu uneinheitlichen Ergebnissen kommen. [74], [84] Zum anderen erfolgt durch das Free-Light-Chain-Assay lediglich ein Nachweis von freien Leichtketten. Intakte Immunglobuline können durch dieses Testverfahren nicht nachgewiesen werden. [78], [85]

Weiterhin können Variationen in der Aminosäuresequenz der FLK zu einer veränderten Struktur des Epitops führen, so dass der Antikörper nicht binden kann. Eine extreme Polymerisation der Leichtketten kann Messfehler mit falsch-positiven Ergebnisse verursachen. [74], [84]

Beachtet werden sollte außerdem, dass Fehlinterpretationen durch Variationskoeffizienten von bis zu 20% zwischen den Reagenzchargen und Verdünnungen entstehen können. [86] Es ist ratsam sowohl die Erstanalyse, als auch die Folgeanalysen von demselben Labor durchführen zu lassen.

Plasmazellen von Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, wie zum Beispiel Tuberkulose oder einem systemischen Lupus erythematoses, können ohne Vorhandensein einer Monoklonalen Gammopathie vermehrt freie Leichtketten synthetisieren. In diesen Fällen wird empfohlen, das freie-Leichtketten-Assay in Verbindung mit einer Protein-Elektrophorese und einer Immunfixation durchzuführen. [86]

### 3.3.6 Prognostischer Wert der freien Leichtketten

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass sowohl die absolute Konzentration der einzelnen FLK, als auch der  $\kappa/\lambda$ -Quotient, einen hohen prognostischen Wert besitzen. Das Outcome und Überleben ist dabei signifikant verringert, wenn die absoluten Konzentrationen der FLK erhöht sind oder wenn sich der  $\kappa / \lambda$  - Quotient außerhalb des Referenzbereiches befindet. [52],[74],[87],[88], [89]

Weiterhin stellt ein  $\kappa/\lambda$ -Quotient außerhalb des Referenzbereiches ein erhöhtes Risiko des Progress' einer MGUS, eines AMM und eines solitären Plasmozytoms in ein symptomatisches Multiples Myelom dar. [20], [61], [62]

Ferner konnte gezeigt werden, dass eine hohe Konzentration von FLK bei Diagnosestellung mit einem hohen Grad der Tumoraggressivität einhergehen kann. [89]

### 3.4 Polyklonale Aktivierung

Die Bewertung des Leichtketten-Quotienten und des Anstieges der freien Leichtketten mit daraus folgender Beschreibung einer polyklonalen Aktivierung erfolgte auf Grundlage der Referenzbereiche des Medizinischen Labors in Bremen. Die Referenzbereiche sind dabei wie folgt beschrieben angegeben:

- Kappa ( $\kappa$ ) : 3,3 – 19,4 mg/l
- Lambda ( $\lambda$ ): 5,7 – 36,3 mg/l
- Kappa/Lambda-Quotient ( $\kappa / \lambda$ ): 0,26-1,65

Das Vorliegen einer polyklonalen Aktivierung definierten wir als Anstieg der Konzentrationen beider freier Leichtketten auf Werte oberhalb des Referenzbereiches bei normwertigem Quotienten. Wurden für den Quotienten Werte außerhalb des Referenzbereiches beschrieben, überschritt nur ein Konzentrationswert der FLK die Grenze des Referenzbereiches oder lagen beide Konzentrationen der freien Leichtketten innerhalb des Referenzbereiches erfolgte nach unserer Definition keine polyklonale Aktivierung.

### 3.5 Datenerhebung

#### 3.5.1 Erhobene Parameter

- Geburtsdatum
- Alter
- Geschlecht
- Diagnosedatum
- Myelom-Typ
- Krankheits-Stadium bei Erstdiagnose
- Zytogenetische Aberrationen
- Konditionierung mit Melphalan
- Datum einer autologen Stammzelltransplantation
- Datum einer allogenen Stammzelltransplantation
- Spender bei einer allogenen Stammzelltransplantation
- HLA-Matching bei einer allogenen Stammzelltransplantation
- Therapieart / Erhaltungs- oder Rezidiv-Therapie
- Anzahl der erfolgten Therapien
- Startdatum der Lenalidomid-Therapie
- Enddatum der Lenalidomid-Therapie
- Dosis des Medikaments
- Gabe von Dexamethason
- Konzentration der  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten bei Therapiebeginn, im Maximum und bei Rezidiv
- $\kappa/\lambda$ -Quotient bei Therapiebeginn, im Maximum und bei Rezidiv
- Remissionsstatus / Therapieerfolg
- Auftreten eines Rezidivs
- Datum eines Rezidivs
- Letztes Follow-Up-Datum

Aus den erhobenen Daten erfolgte die Berechnung der folgenden Parametern:

- Beobachtungszeitraum

- Zeit bis zum Therapieversagen / Time to Treatment failure
- Auftreten einer polyklonalen Aktivierung

### 3.5.2 Erläuterungen zum Vorgehen bei der Datenerhebung

Die Variablen „Art des Myeloms“ und „Stadium bei Erstdiagnose“ wurden den Visitenakten entnommen. Die Einteilung der Stadien erfolgte dabei anhand der Salmon-Durie-Klassifikation.

Für die zytogenetischen Aberrationen konnten bei umfangreichen Analysen zwei Kollektive gebildet werden: Nichtrisikogenotyp und Risikogenotyp. Zu dem Kollektiv „Nichtrisikogenotyp“ wurden alle Patienten gezählt, welche auf den bislang für das MM beschriebenen Genarealen keine genetische Veränderungen aufwiesen. Patienten mit „Risikogenotyp“ waren durch genetische Mutationen in beschriebenen Genarealen charakterisiert. Als Risikogenotyp wurden Patienten zusammengefasst, welche folgende genetische Auffälligkeiten aufwiesen: Translokationen des Chromosoms 14, eine Deletion der Chromosomen 13 und 17, eine Monosomie 13 und/oder einer 1q21-Amplifikation. Im Bezug auf die medikamentöse Therapie mit Lenalidomid wurden die Dosisangaben gemäß der verfügbaren Dosierungen in 5mg, 10mg, 15mg, 20mg und 25mg kategorisiert. Dabei wurde bei einem Teil des Patientenkollektivs im Therapieverlauf aufgrund von Lenalidomid-Nebenwirkungen eine Dosisanpassung vorgenommen.

Bei der Therapie-Art wurde zwischen Rezidiv-Therapie und Erhaltungs-Therapie unterschieden. Die Anzahl der Vortherapien wurde ebenfalls den Visitenakten entnommen. Die zu analysierende Lenalidomid-Therapie wurde dabei in die Zählung aufgenommen.

Die  $\kappa$  -, und  $\lambda$  -Konzentrationen und der Wert des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten wurden den übermittelten Daten des Laboratoriums aus Bremen entnommen.

Die Bewertung des Therapieerfolgs wurde anhand der Daten in den Visitenakten vorgenommen. Dabei wurde der Zustand des Patienten nach der erfolgten Therapie und das eventuelle Auftreten eines Progress und Rezidivs bewertet. Es erfolgte die Einteilung des Patientenkollektivs in zwei verschiedene Kategorien: Therapieansprechen und Therapieversagen. Als

Therapieansprechen wurde der Remissionsstatus einer kompletten Remission, einer partiellen Remission und einer Minor-Response gewertet. Die Kategorie des Therapieversagens umfasst die stabile Erkrankung (SD) und einen Progress.

Die Beurteilung des Remissionsstatus' erfolgte anhand der Response-Kriterien der Internationalen Myeloma-Working Group. [1] Dabei wurde zwischen 3 Remissions-Kollektiven unterschieden: Patienten mit PR, mit CR und mit anderem Remissionsstatus. Ein Remissionsstatus, welcher weder einer PR noch einer CR entsprach, wurde dem Patientenkollektiv mit einem anderen Remissionsstatus zugeordnet.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde durch den Zeitraum zwischen Beginn der Therapie und dem letzten Follow-Up beschrieben. Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der Zeitraum, der von der ersten Medikamentengabe bis zum Auftreten eines möglichen Rezidivs oder Progress' reicht. Trat im Verlauf kein Rezidiv oder Progress' auf, erfolgte die Berechnung des Zeitraumes von Therapiebeginn bis zum letzten Follow-Up bzw. Beobachtungstermin an dem die Patienten Rezidiv- bzw. Progress-frei waren. Für die Variable der polyklonalen Aktivierung wurden zwei verschiedene Kategorien gebildet: polyklonale Aktivierung und keine polyklonale Aktivierung.

## 4.0 Statistische Analyse

Die Auswertung der vorliegenden Daten erfolgte anhand von standardisierten, deskriptiven Methoden mithilfe des Statistik-Computer-Programms IBM SPSS Statistics® für Windows, Version 21. Zuvor wurde eine Zusammenstellung und Aufbereitung der Daten in Excel durchgeführt. Dabei erfolgte ein Einschluss der Patientendaten anhand oben genannter Kriterien.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe wurde der Fokus der statistischen Analyse zunächst auf die Häufigkeits-, Mittelwert-, und Medianberechnungen gelegt. Die Medianberechnung erfolgte dabei für das progressionsfreie- (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Die anschließende Analyse und graphische Darstellung der Überlebenszeit wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Verfahrens durchgeführt. Charakteristisch für diese statistische Methode ist, dass die Beobachtungsintervalle nicht fest vorgegeben sind, sondern durch die Ereignisse (Progress/Rezidiv; Tod) definiert werden. [90] Weiterhin wurden die Patienten dabei nicht zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt, sondern in einem Beobachtungszeitraum rekrutiert. [90] Zu Beginn der Beobachtungszeit war dabei unbekannt, wann das Ereignis eintritt. Ferner war das Eintreten eines Ereignisses am Ende des Beobachtungszeitraums nicht zwangsweise festgesetzt. [90]

Durch den Chi-Quadrat-Test konnten die Ergebnisse auf Signifikanz geprüft werden. Die Unterschiede in den Überlebenszeiten wurden mithilfe des Log-Rank-Tests berechnet. Die berechneten Ergebnisse wurden bei einem p-Wert von  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant bezeichnet. [91]

Als weitere Untersuchung wurde die Cox-Regression zur Analyse des gleichzeitigen Einflusses verschiedener Einflussgrößen auf die Zielvariable des progressionsfreien- und Gesamtüberlebens durchgeführt. Das Ereignis wurde hierbei für das OS als Zeitpunkt des letzten Follow-Ups und für das PFS als Zeitpunkt des Therapieversagens definiert. Als Einflussgrößen wurden das Eintreten einer PA („PA“ vs. „keine PA“), das Geschlecht („männlich“ vs. „weiblich“) und der vorliegende Genotyp („Nichttrisikogenotyp“ vs. „Risikogenotyp“) gewählt. Als Essenz wurde ein Modell erstellt, welches den Einfluss der drei definierten Variablen auf das progressionsfreie- (PFS) und

Gesamtüberleben (OS) darstellt. Es erfolgte die Berechnung der so genannten Hazard-Funktion, welche als Risiko pro Zeiteinheit für das Eintreffen des Zielereignisses (Rezidiv/Progress; Tod) zur Zeit  $t$  interpretiert werden kann. [92] Im Anschluss erfolgte dann die Berechnung der Hazard-Ratio für eingesetzte Vergleichsgruppen, welche die Stärke der aufgezeigten Zusammenhänge beschreibt. [92] Ein signifikantes Ergebnis wurde bei der COX-Analyse beschrieben, wenn der p-Wert Werte von  $p \leq 0,05$  annahm und der Wert 0 nicht im 95%-Konfidenzintervall enthalten war.

## 5.0 Ergebnisse

Im Folgenden werden alle statistisch signifikanten Ergebnisse grafisch dargestellt. Die grafischen Ergebnisse der weiteren Messungen lassen sich im Anhang finden.

### 5.1 Allgemeine Patientencharakteristika

In die vorliegende statistische Analyse wurden insgesamt 61 Patienten mit Multiplem Myelom einbezogen. Die Therapie der Patienten erfolgte in der Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Von den 61 Patienten waren 42 (68,9%) männlich und 19 (31,1%) weiblich. Das mediane Alter betrug 61,00 Jahre (range 39-77 Jahre); (Mittelwert 59,30 Jahre). 24 (39,9%) der 61 Patientin wiesen ein IgG- $\kappa$ -Myelom auf; 12 (19,7%) ein IgG- $\lambda$ -Myelom. Bei jeweils 7 (11,5%) Patienten konnte die Diagnose eines IgA- $\kappa$ -Myelom und IgA- $\lambda$ -Myeloms gestellt werden. Jeweils 4 (6,6%) Patienten waren an einem  $\kappa$ - oder  $\lambda$ - Leichtketten-Myelom erkrankt. 1 (1,6%) Patient wies ein IgM- $\lambda$ -Myelom auf. Für 2 (3,2%) Patienten konnte den Akten keine Angabe über den Myelom-Subtyp entnommen werden.

Bei Diagnosestellung wiesen 9 (14,8%) das Stadium IA nach Salmon und Durie auf. 7 (11,5%) Patienten zeigten die Kriterien des Stadiums II; 2 der 7 Patienten befanden sich im Stadium IIA. Für 41 (67,2%) Patienten wurde das Stadium bei Diagnosestellung als Stadium III angegeben. 31 dieser Patienten befanden sich im Stadium IIIA, 6 Patienten im Stadium IIIB. Bei 4 (6,5%) Patienten konnte den Visitenakten keine Angabe über das Stadium entnommen werden.

Eine zytogenetische Analyse zeigte, dass 34 (55,7%) Patienten einen Risikogenotypen aufwiesen, während bei 16 (26,3%) kein Risikotyp nachgewiesen werden konnte. Bei 11 (18,0%) Patienten konnten den Visitenakten keine zytogenetischen Untersuchungsergebnisse entnommen werden.

33 (54,1%) der 61 Patienten erhielten Lenalidomid als Rezidivtherapie, während bei 28 (45,9%) Patienten eine Erhaltungstherapie eingesetzt wurde. 9 (14,8%) Patienten des Gesamtkollektivs erhielten dabei zuvor keine Vortherapie. Bei 25

(41,0%) Patienten handelte es sich um die Therapie des ersten Rezidivs; bei 16 (26,2%) Patienten bereits um die Therapie des zweiten Rezidivs. 8 (13,1%) Patienten erhielten Lenalidomid zur Therapie des dritten Rezidivs und 3 (4,9%) Patienten zur Therapie des vierten Rezidivs.

Von den insgesamt 61 Patienten erhielten 59 (96,7%) eine autologe Stammzelltransplantation. Weiterhin wurde bei 48 (78,7%) Patienten eine allogene Transplantation durchgeführt. Dabei waren 38 (79,2%) der Stammzellspender und Empfänger gematched, während 10 (20,8%) Spender und Empfänger einen Mismatch aufwiesen.

Vorab wurden insgesamt 58 (95,1%) der 61 Patienten mit Melphalan konditioniert. Bei 3 (4,9%) Patienten erfolgte keine Melphalan-Gabe.

Die Zeitperiode der Lenalidomid-Therapien der Patienten reichte von 2006 bis 2013. Die mediane Therapiedauer mit Lenalidomid wurde mit 14 Monaten berechnet (range 1,94-69,09 Monate).

Die mediane Dosis des Lenalidomids betrug bei dem gesamten Patientenkollektiv 15mg pro Tag. Lenalidomid wurde dabei bei 43 (70,5%) Patienten in Verbindung mit Dexamethason verabreicht, während 18 (29,5%) Patienten eine Lenalidomid-Monotherapie erhielten.

Bei insgesamt 28 der 61 Patienten (45,9%) wurde Lenalidomid im Sinne einer Erhaltungstherapie angewandt; 33 (54,1%) Patienten erhielten Lenalidomid zur Behandlung eines Rezidivs oder Progress'.

Im Therapieverlauf zeigten 23 (37,7%) der 61 Patienten eine polyklonale Aktivierung auf. 13 (56,5%) Patienten erhielten dabei eine Rezidivtherapie, während bei 10 (43,5%) Patienten die Erhaltung des Remissionsstatus angestrebt wurde.

Unter Therapie zeigten 18 (29,5%) Patienten dem Remissionsstatus einer CR, 27 (29,5%) Patienten den Status einer PR, 2 (3,3%) Patienten den Status einer Minor Response, 4 (6,6%) Patienten den Status einer SD und 4 (6,6%) der Status einer PD auf. Bei 6 (9,7%) Patienten konnte den Visitenakten keine Angabe über einen Remissionsstatus entnommen werden.

Insgesamt wiesen 38 (62,3%) Patienten unter Therapie ein Rezidiv auf; 23 (37,7%) Patienten blieben rezidivfrei.

Die Patienten wurden im Median 40,9 (range 1,97-70,1) Monate beobachtet.

*Patientencharakteristika für das gesamte Kollektiv s. Tabelle 1 S. 86*

## **5.2 Patientencharakteristika bei Erhaltungstherapie**

Von den insgesamt 28 Patienten, die Lenalidomid als Erhaltungstherapie erhielten, waren 17 (60,7%) männlich und 11 (39,3%) weiblich. Die Analyse der Myelom-Typen ergab folgende Aufteilung: 10 (35,7%) Patienten waren an einem IgG-κ-Myelom, 5 (17,9%) Patienten an einem IgA-κ-Myelom, 4 (14,3%) Patienten an einem IgG-λ-Myelom, jeweils 3 (10,7%) Patienten an einem κ - oder λ -Leichtketten-Myelom und ein Patient (3,5%) an einem IgM-λ-Myelom erkrankt. Bei 2 (7,2%) Patienten konnte den Akten keine Angabe zum Myelom-Typ entnommen werden.

Zur Zeit der Diagnosestellung wurde das Stadium gemäß der Salmon-Durie-Klassifikation bei 3 (10,7%) Patienten mit IA angegeben. Die Myelom-Erkrankungen von 3 (10,7%) Patienten wurden gemäß der Kriterien als Stadium II klassifiziert, das Myelom eines Patienten davon als Stadium IIA. Bei 20 (71,4%) Patienten wurde die Erstdiagnose im Stadium III der Erkrankung gestellt; 14 dieser Patienten erhielten die Zusatzbezeichnung IIIA, während 2 Patienten den Zusatz IIIB aufwiesen. Bei 2 (7,1%) Patienten konnte in den Visitenakten kein Rückschluss auf das Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose gezogen werden.

Die Analyse der zytogenetischen Merkmale wurde für die oben beschriebenen Kollektive durchgeführt. Bei insgesamt 16 (57,1%) Patienten wurde ein Risikogenotyp diagnostiziert, während 7 (25,0%) Patienten einen Nichtrisikogenotypen aufwiesen. Aus den Visitenakten konnten bei 5 (17,9%) Patienten keine Informationen über zytogenetischen Untersuchungen entnommen werden.

### **5.2.1 Therapiebezogene Patientencharakteristika bei Erhaltungstherapie**

Insgesamt 9 (32,1%) der 28 Erhaltungstherapie-Patienten erhielten Lenalidomid ohne vorherige Rezidiv- oder Progressstherapie. 10 (35,7%) Patienten begannen die Lenalidomid-Erhaltungstherapie nach der Behandlung des ersten Rezidivs, 5 (17,9%) Patienten nach der Behandlung des zweiten Rezidivs. 3 (10,7%) Patienten unterzogen sich vor Einleitung der Erhaltungstherapie einer

Behandlung des dritten Rezidivs und ein Patient (3,6%) erhielt Lenalidomid nach Therapie des vierten Rezidivs.

Mit Ausnahme eines Patienten erhielten alle (96,4%) von den einbezogenen 28 Patienten eine autologe Stammzelltransplantation. Bei 22 (79,2%) Patienten wurde ebenfalls auch eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt. Dabei waren die Stammzellspender und Empfänger bei 18 (81,8%) Patienten HLA-gematched. Bei 4 (18,2%) Patienten erfolgte die Transplantation von Spendern, die einen HLA-Mis-Match aufwiesen.

Vor Transplantation erhielten 26 (93,6%) Patienten eine Konditionierung mit Melphalan, bei 2 (6,4%) Patienten erfolgte keine Melphalan-Gabe.

Im Median wurde die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid über 17,46 Monate (range 3,02-69,09 Monate ) durchgeführt.

Die mediane Dosis der Patienten mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie betrug 10mg. Diese mediane Dosisberechnung zeigte sich konform mit der aktuellen Leitlinie.

15 (54,0%) Patienten erhielten die Lenalidomid-Erhaltungstherapie in Kombination mit Dexamethason, bei 13 (46%) Patienten wurde auf eine Dexamethason-Gabe verzichtet.

12 (43,1%) Patienten zeigten unter der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid das Bild einer kompletten Remission. Der Status von 11 (39,3%) Patienten wurde unter Therapie als partielle Remission eingeordnet. 3 (10,7%) Patienten zeigten einen Progress der Erkrankung. Bei 2 (7,1%) Patienten konnte keine Angaben über den Remissionsstatus gemacht werden.

12 (42,9%) der 28 Patienten mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie wiesen im Beobachtungszeitraum kein Rezidiv auf, während bei 16 (57,1%) Patienten die Diagnose eines Krankheitsrezidivs gestellt wurde.

*Patientencharakteristika Erhaltungstherapie s. Tabelle 2 S. 88*

### **5.3 Patientencharakteristika bei Rezidivtherapie**

33 (54,1%) der insgesamt 61 Patienten erhielten Lenalidomid als Rezidivtherapie. 25 (75,8%) davon waren männlich, 8 (24,2%) weiblich.

Die Analyse der Myelomtypen ergab dabei folgende Häufigkeiten: 14 (42,4%) Patienten erkrankten an einem IgG-κ-Myelom, 8 (24,2%) an einem IgG-λ-

Myelom. Bei 7 (21,2%) Patienten wurde die Diagnose eines IgA- $\lambda$ -Myeloms gestellt, 2 (6,2%) Patienten wiesen ein IgA- $\kappa$ -Myelom auf. Jeweils ein Patient (3,0%) erkrankte an einem Leichtketten- $\kappa$ - und einem Leichtketten- $\lambda$ -Myelom.

Bei Erstdiagnose der Erkrankung wiesen 6 (18,3%) Patienten die Kriterien des Stadiums IA nach Durie&Salmon auf. Insgesamt 4 (12,2%) Patienten konnten als „Stadium II“ kategorisiert werden; ein Patient erhielt dabei die Bezeichnung „IIA“. Das Stadium III des Multiplen Myeloms konnte bei Diagnosestellung bei 21 (63,4%) Patienten festgelegt werden. Dabei wurden 17 Patienten als IIIA klassifiziert und 4 Patienten als IIIB. Bei 2 (6,1%) Patienten konnten in den Visitenakten keine Angaben über das Stadium bei Diagnosestellung oder alternativ Laborwerte gefunden werden.

Die Analyse der zytogenetischen Merkmale zeigte, dass bei insgesamt 18 (54,5%) Patienten ein Risikogenotyp vorlag. Bei 9 (27,3%) Patienten konnte ein Nichtrisikogenotyp nachgewiesen werden. In den Visitenakten von 6 (18,2%) Patienten ließen sich keine Angaben über eine zytogenetische Untersuchung finden.

### **5.3.1 Therapiebezogene Patientencharakteristika bei Rezidivtherapie**

15 (45,5%) der 33 Patienten erhielten die Lenalidomid-Therapie als Therapie des ersten Rezidivs. Bei 11 (33,3%) Patienten erfolgte durch die Gabe eine Therapie des zweiten Rezidivs, während bei 5 (15,1%) Patienten das dritte Rezidiv behandelt wurde. 2 (6,1%) Patienten nahmen Lenalidomid als Rezidiv-Therapie des vierten Rezidivs ein.

Vor der medikamentösen Therapie erhielten 32 (97,0%) der 33 Patienten eine autologe Stammzelltransplantation.

Vorab erfolgte bei 32 Patienten eine Konditionierungstherapie mit Melphalan.

26 (78,8%) Patienten erhielten weiterhin eine allogene Stammzelltransplantation, wobei bei 20 (77,0%) Patienten ein HLA-Matching und bei 6 (23,0%) Patienten ein HLA-Mis-Match dokumentiert wurde.

Im Median erfolgte die Lenalidomid-Therapie dabei 10,97 Monate (range 1,94-63,05 Monate).

Die mediane Dosis der Patienten mit Lenalidomid-Rezidivtherapie betrug 15mg. Die Dosisempfehlung der aktuellen Leitlinie von 25mg konnte bei diesem Patientenkollektiv nur bei 14 (42,4%) Patienten umgesetzt werden.

28 (84,8%) der 33 Patienten erhielten die Lenalidomid-Therapie in Kombination mit einer Dexamethason-Gabe, bei den übrigen 5 (15,2%) 6 Patienten erfolgte eine Monotherapie mit Lenalidomid.

Der Remissionsstatus von 6 (18,2%) Patienten ließ sich nach der Therapie als komplette Remission kategorisieren. Bei 16 (48,5%) Patienten wurde der Status als partielle Remission beschrieben. 2 Patienten (6,1%) wiesen die Kriterien der „Minor response“ auf. 4 (12,1%) Patienten zeigten ein stabiles Krankheitsstadium, während sich bei 1 (3,0%) Patient einen Progress der Erkrankung zeigte. Im Fall von 4 (12,1%) Patienten ließen sich keine Aussagen über den Remissionsstatus treffen.

Bei insgesamt 22 (66,7%) der 33 Patienten trat innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv auf. 11 (33,3%) Patienten mit durchgeführter Rezidivtherapie blieben bis zum letzten Follow-Up progressionsfrei.

*Patientencharakteristika Rezidivtherapie s. Tabelle 3 S. 90*

#### **5.4 Polyklonale Aktivierung unter Lenalidomid-Therapie**

Insgesamt wiesen 23 der 61 Patienten (37,7%) eine polyklonale Aktivierung im Sinne einer Erhöhung der  $\kappa$ - und  $\lambda$ - Konzentrationen im Serum auf Werte außerhalb des Referenzbereiches auf.

Unter Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zeigten 10 von 28 Patienten (35,7%) eine polyklonale Aktivierung.

Bei 13 von 33 Patienten (39,4%) unter Rezidivtherapie konnte eine polyklonale Aktivierung festgestellt werden.

## **5.5 Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet. Die Analyse bezog sich dabei auf die Zeit zwischen der ersten Medikamentengabe und dem letzten Follow-Up.

### **5.5.1 Einfluss der Therapieart auf das Gesamtüberleben**

Beim Vergleich des Gesamtüberlebens der Patientenkollektive „Patienten unter Erhaltungstherapie“ (n=28) und „Patienten unter Rezidivtherapie“ (n=33) unterschied sich das Gesamtüberleben bei einem p-Wert von 0,440 nicht statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau. Der Median der Überlebenszeit konnte für die beiden Patientenkollektive nicht erreicht werden. Die Spannweite (range) des Gesamtüberlebens der Patienten mit Rezidivtherapie betrug 5,8-76,3 Monate. Die Patienten mit Erhaltungstherapie wiesen eine Spannweite von 7,1-75,0 Monaten auf. (*Grafik s. Anlage S. 92*)

### **5.5.2 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das Gesamtüberleben**

Insgesamt zeigten 23 (37,7%) der 61 Patienten im Therapieverlauf eine polyklonale Aktivierung.

Die vergleichende Analyse des Gesamtüberlebens der Patientenkollektive „Patienten mit polyklonaler Aktivierung“ (n=23; 37,7%) und „Patienten ohne polyklonale Aktivierung“ (n=38; 62,3%) ergab ein besseres Outcome für die Patienten, die im Verlauf eine polyklonale Aktivierung aufwiesen. Der Median des OS konnte für die Patienten ohne PA mit 50,4 Monaten (range 5,8-66,5 Monate) berechnet werden. Die Patienten mit PA zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 76,3 Monaten (range 7,6-76,3 Monate). Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von  $p=0,006$  auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant.

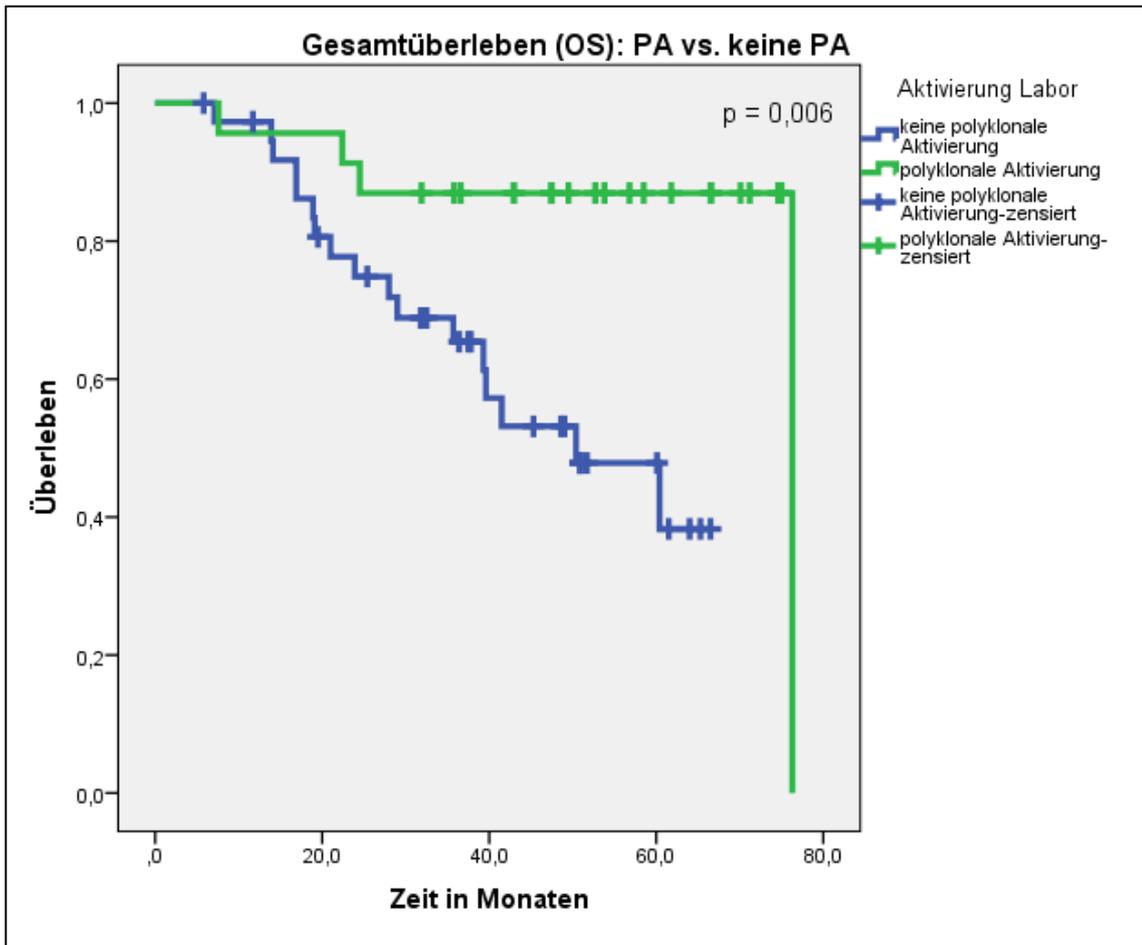


Abbildung 6: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,653	1	<b>,006</b>

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

Abbildung 7: Log-Rang: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA

### 5.5.3 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben

Die nach Geschlechtern getrennte Analyse des Gesamtüberlebens zeigte bei einem p-Wert von  $p = 0,479$  keinen statistisch signifikanten Unterschied. Für beide Geschlechter wurde der Median nicht erreicht.

Die 42 (68,9%) männlichen Patienten wiesen eine Spannweite (range) von 5,8-76,3 Monaten auf, während für die 19 (31,1%) weiblichen Patienten eine Spannweite von 18,9-66,5 Monaten berechnet wurde. (*Grafik s. Anlage S. 93*)

#### **5.5.4 Einfluss des Genotypens auf das Gesamtüberleben**

Insgesamt wiesen 34 (55,7%) Patienten einen Risikogenotypen auf. Der Median des Gesamtüberlebens konnte für beide Patientenkollektive nicht erreicht werden. Die Spannweite (range) des OS der Patienten mit einem Risikogenotypen konnte mit 5,8-76,3 Monaten berechnet werden, während die Patienten mit einem Nichtrisikogenotypen eine Spannweite von 13,9-75,0 Monate aufwiesen. Der Vergleich des medianen Gesamtüberlebens zeigte bei einem p-Wert von 0,325 keinen statistisch signifikanten Unterschied. (*Grafik s. Anlage S. 94*)

#### **5.5.5 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das Gesamtüberleben nach Remissionsstatus gegliedert**

Die folgenden Berechnungen des medianen Gesamtüberlebens wurden nach Remissionsstatus gegliedert.

Bei dem Patientenkollektiv, das den Status einer partiellen Remission erreichte, konnte ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,002$ ) zwischen Patienten mit und ohne PA berechnet werden: Patienten ohne PA ( $n=16$ ; 59,3%) wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 50,4 Monaten (range 18,9-66,5 Monate) auf, während der Median für das Patientenkollektiv mit einer PA ( $n=11$ ; 40,7%) nicht erreicht wurde.

Für das Patientenkollektiv mit dem Remissionsstatus einer CR konnte bezüglich des Einflusses einer PA kein signifikanter Unterschied ( $p=0,289$ ) im Gesamtüberleben aufgezeigt werden. Sowohl für Patienten mit PA ( $n=9$ ; 50%), als auch für Patienten ohne PA ( $n=9$ ; 50%) wurde der Median des Gesamtüberlebens nicht erreicht. (*Grafik s. Anlage S.95*)

Die Berechnung für Patienten mit einem anderen Remissionsstatus als einer PR und CR zeigte im Bezug auf das Auftreten einer PA keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,09$ ) im Gesamtüberleben. Der Mediane des OS wurde für Patienten mit und ohne PA nicht erreicht. Zu beachten ist hier die geringe

Größe der Patientenkollektive: Lediglich 3 (30%) Patienten wiesen im Verlauf eine PA auf, während bei 7 (70%) Patienten keine PA nachgewiesen werden konnte. (Grafik s. Anlage S. 96)

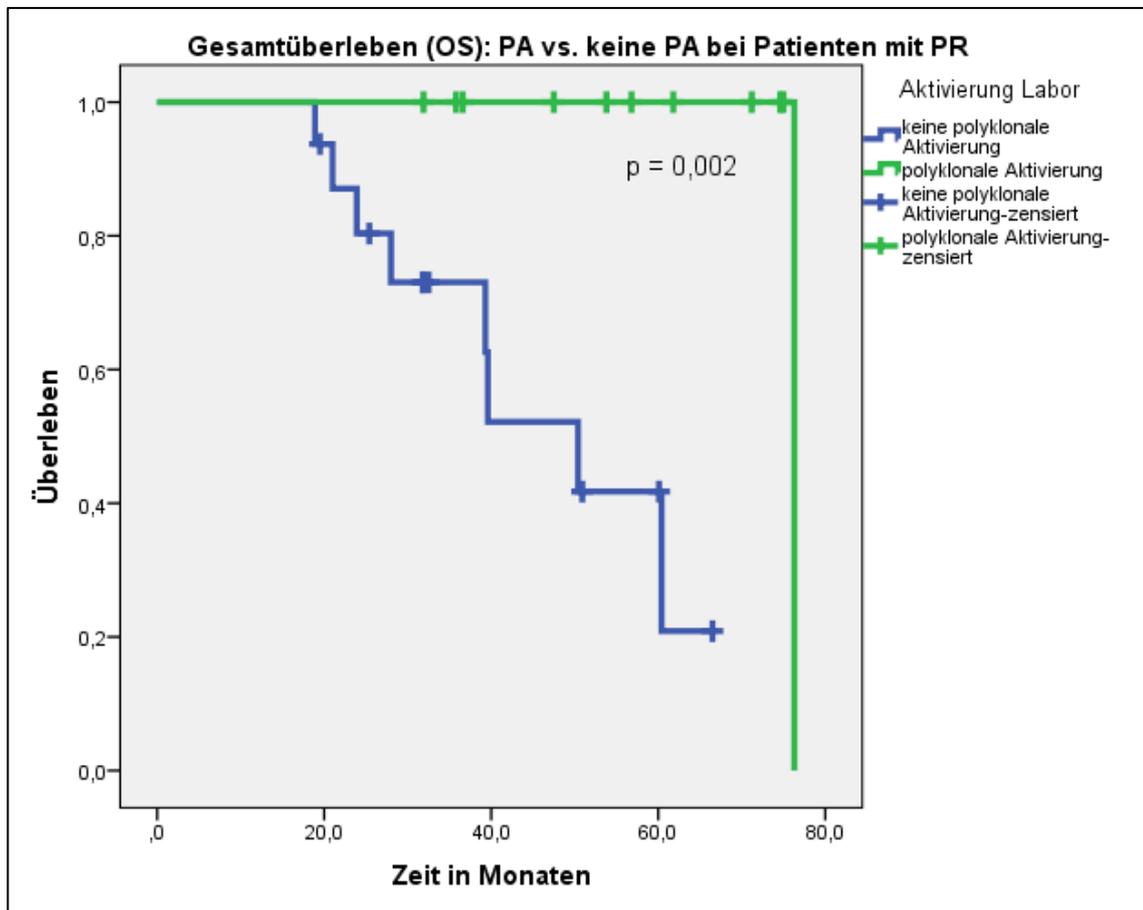


Abbildung 8: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei PR

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,189	1	<b>,002</b>

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

Abbildung 9: Log-Rank: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei PR

## **5.6 Analyse des Gesamtüberlebens für Patienten unter Erhaltungstherapie**

### **5.6.1 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie**

Von den insgesamt 28 Erhaltungstherapie-Patienten konnte bei 10 (35,7%) Patienten eine polyklonale Aktivierung dokumentiert werden.

Der Median des Gesamtüberlebens wurde für beide Patientenkollektive nicht erreicht. Ein Unterschied im Gesamtüberleben war bei einem p-Wert von  $p=0,095$  nicht statistisch signifikant.

Für die Patienten mit polyklonaler Aktivierung wurde eine Spannweite (range) von 24,5-75,0 Monaten berechnet, während die Patienten ohne polyklonale Aktivierung eine Spannweite von 7,1-66,5 Monaten aufwiesen. (*Grafik s. Anlage S. 97*)

### **5.6.2 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie**

Im Vergleich der beiden Geschlechter wurde der Median des Gesamtüberlebens für beide Kollektive nicht erreicht. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben ergab sich bei einem p-Wert von 0,332 nicht. Die Spannweite (range) des Gesamtüberlebens konnte für die 11 (39,3%) weiblichen Patienten mit 19,1-66,5 Monate berechnet werden, während die 17 (60,7%) männlichen Patienten eine Spannweite von 19,1-66,5 Monate aufwiesen. (*Grafik s. Anlage S. 98*)

### **5.6.3 Einfluss des Genotypens auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie**

Das Gesamtüberleben der Patienten mit einem Nichtrisikogenotypen ( $n=7$ ; 25,0%) wies bei einem p-Wert von  $p = 0,184$  keinen signifikanten Unterschied zu den Patienten mit einem Risikogenotypen ( $n=16$ ; 57,1%) auf. Bei 5 (17,9%) Patienten konnte keine Angabe zu dem Gen-Status erfolgen. Die Spannweiten

(range) wurden wie folgt berechnet: Nicht-Risikogenotyp: 19,1-75,0 Monate; Risikogenotyp: 16,9-70,1 Monate. (*Grafik s. Anlage S. 99*)

## **5.7 Analyse des Gesamtüberlebens für Patienten unter Rezidivtherapie**

### **5.7.1 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Rezidivtherapie**

Von den insgesamt 33 Patienten unter Rezidivtherapie wiesen 13 (39,4%) Patienten im Verlauf eine polyklonale Aktivierung auf. Das mediane Gesamtüberleben wurde für Patienten mit PA mit 76,3 Monaten berechnet (range 7,6-76,3 Monate), während Patienten ohne PA ein medianes Gesamtüberleben von 50,4 Monaten (range 5,8-64,0 Monate) aufwiesen.

Bei einem p-Wert von  $p = 0,019$  konnte dieser Unterschied auf dem 5%-Signifikanz-Niveau als statistisch signifikant bezeichnet werden.

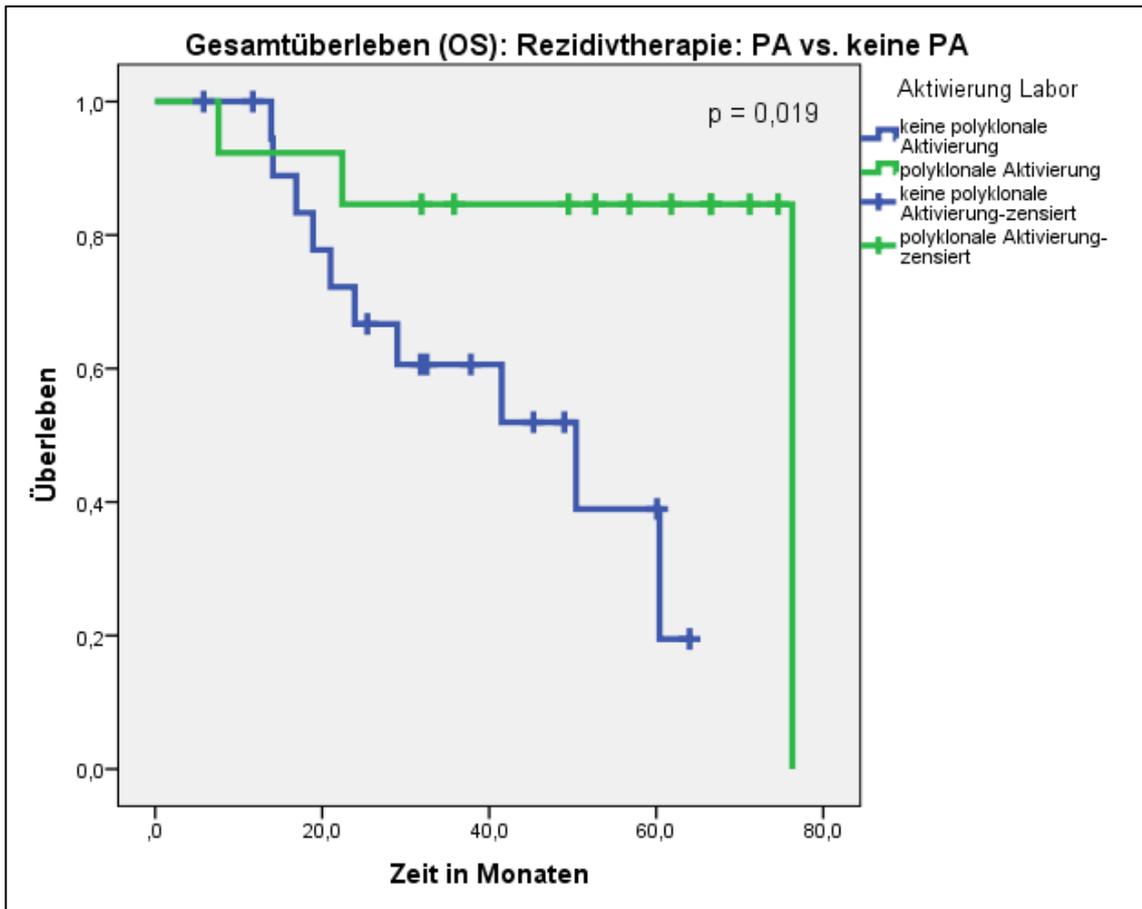


Abbildung 10: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,502	1	,019

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

Abbildung 11: Log-Rank: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA

### 5.7.2 Einfluss des Geschlechts auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Rezidivtherapie

Das mediane Gesamtüberleben wurde für die beiden Geschlechts-Kollektive wie folgt berechnet: Die insgesamt 25 (75,8%) männlichen Patienten erreichten ein medianes Gesamtüberleben von 76,3 Monaten (range 5,8-76,3 Monate), während die weiblichen Patienten (n=8; 24,2%) im Median ein Gesamtüberleben von 29,0 Monaten (range 18,9-50,4 Monate) aufwiesen.

Dieser Unterschied erwies sich bei einem p-Wert von  $p = 0,016$  auf dem 5%-Signifikanz-Niveau als statistisch signifikant.

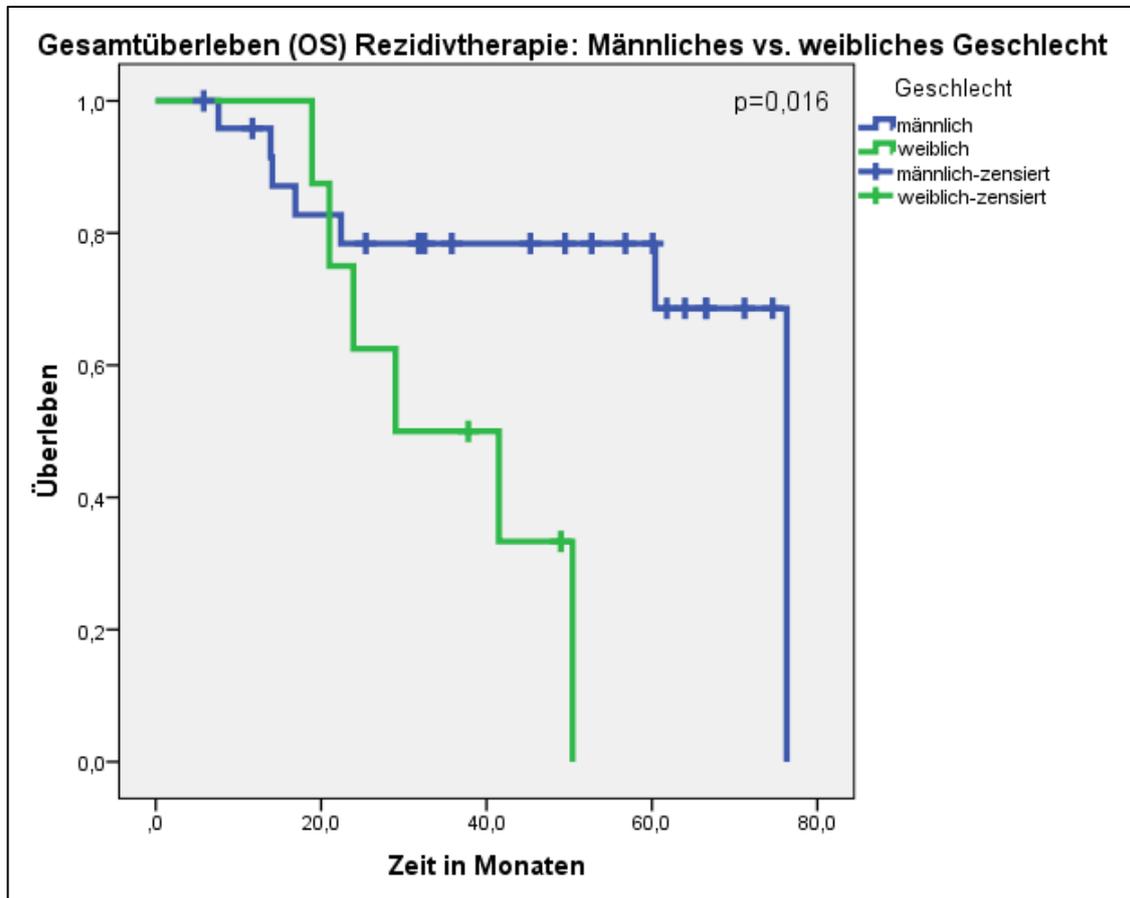


Abbildung 12: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,769	1	<b>,016</b>

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Geschlecht.

Abbildung 13: Log-Rank: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht

### **5.7.3 Einfluss des Genotypens auf das Gesamtüberleben bei Patienten unter Rezidivtherapie**

18 (54,5%) der insgesamt 33 Patienten unter Rezidivtherapie wiesen bei der genetischen Analyse einen Risikogenotypen auf. Das mediane Gesamtüberleben wurde für dieses Kollektiv mit 76,4 Monaten (range 5,8-76,3 Monate) berechnet.

9 (27,3%) Patienten mit einem Nichtrisikogenotypen zeigten ein medianes OS von 60,4 Monaten (range 13,9-71,2 Monate). Dieser Unterschied konnte bei einem p-Wert von  $p = 0,808$  als nicht statistisch signifikant beschrieben werden. (Grafik s. Anlage S. 100)

## **5.8 Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens**

Für die folgenden Cox-Regressionsanalysen wurden drei Einflussgrößen gewählt: Eintreten einer PA („keine PA“ vs. „PA“), Geschlecht („männlich“ vs. „weiblich“) und vorliegender Genotyp („Risikogenotyp“ vs. „Nichtrisikogenotyp“) gewählt.

### **5.8.1 Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens für das gesamte Patientenkollektiv**

Die Analyse der Abhängigkeit des Überlebensvorteils von Patienten mit polyklonaler Aktivierung erfolgte zunächst für das gesamte Patientenkollektiv ( $n=61$ ). Unter Kontrolle von Geschlecht und Genotyp wiesen Patienten ohne polyklonale Aktivierung ein 9,3fach (1,99 bis 43,48-fach) erhöhtes Risiko zu versterben auf. Bei einem p-Wert von  $p = 0,005$  war dieses Ergebnis auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant.

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
						Unterer	Oberer
<b>Aktivierung</b> (keine PA vs. PA)	2,230	,787	8,038	,005	9,304	1,991	43,487
<b>Sex</b> (m vs. w)	,232	,542	,183	,669	1,261	,436	3,646
<b>Genotyp</b> (R vs. NR)	,672	,526	1,632	,201	1,959	,698	5,494

**Abbildung 14: Cox-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Sterberisiko (n=61)**

### 5.8.2 Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens für Patienten unter Erhaltungstherapie

Die insgesamt 28 Patienten unter Erhaltungstherapie zeigten im OS einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,037$ ) bezüglich der Auswirkung einer polyklonalen Aktivierung: Patienten ohne PA wiesen ein 13,5-fach (1,2 - 155,2 – fach) erhöhtes Risiko zu versterben auf. Dieser Unterschied wurde unter Kontrolle des Geschlechts und des Genotypens berechnet.

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
						Unterer	Oberer
<b>Aktivierung</b> (keine PA vs. PA)	2,603	1,246	4,368	,037	13,508	1,176	155,208
<b>Sex</b> (m vs. w)	,826	,900	,842	,359	2,283	,392	13,317
<b>Genotyp</b> (R vs. NR)	1,951	1,022	3,645	,056	7,033	,949	52,100

**Abbildung 15: Cox-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Sterberisiko bei Patienten unter Erhaltungstherapie (n=28)**

### 5.8.3 Cox-Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens für Patienten unter Rezidivtherapie

Unter Kontrolle von Geschlecht und Genotyp konnte ebenfalls für die Patienten unter Rezidivtherapie ein statistisch signifikanter ( $p=0,032$ ) Unterschied im

Bezug auf das Gesamtüberleben berechnet werden. Die Patienten ohne PA (n=13) wiesen unter Kontrolle von Geschlecht und Genotyp ein 12,3-fach (1,2 bis 122,1-fach) erhöhtes Risiko zu versterben auf.

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
						Unterer	Oberer
<b>Aktivierung</b> (keine PA vs. PA)	2,508	1,172	4,578	,032	12,274	1,234	122,051
<b>Sex</b> (m vs. w)	-,500	,727	,473	,492	,606	,146	2,523
<b>Genotyp</b> (R vs. NR)	-,071	,716	,010	,921	,931	,229	3,786

**Abbildung 16: Cox-Regressionsanalyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Sterberisiko bei Patienten unter Rezidivtherapie (n=33)**

## 5.9 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers berechnet. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens umfasst dabei den Zeitraum von Beginn der Medikamentengabe bis zum möglichen Eintreten eines Progress/Rezidivs.

### 5.9.1 Einfluss der Therapieart auf das progressionsfreie Überleben

Der Vergleich des progressionsfreien Überlebens für die beiden Patientenkollektive „Patienten unter Erhaltungstherapie“ (n=28; 45,9%) und „Patienten unter Rezidivtherapie“ (n=33; 54,1%) unterschied sich bei einem p-Wert von 0,356 nicht statistisch signifikant. Der Median des PFS wurde für die Patienten unter Rezidivtherapie mit 23,25 Monaten (range 1,02-75,53 Monate) berechnet. Patienten unter Erhaltungstherapie wiesen ein medianes PFS von 36,07 Monaten (range 4,01-69,09 Monate) auf. (*Grafik s. Anlage S. 101*)

### 5.9.2 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben

Bei dem Vergleich des Einflusses einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben ergaben sich folgende Unterschiede: Die Patienten ohne polyklonale Aktivierung (n=38; 62,3%) zeigten ein medianes progressionsfreies Überleben von 16,990 Monaten (range 1,02-64,36 Monate), während das PFS bei den Patienten mit polyklonaler Aktivierung (n=23; 37,7%) im Median 41,03 Monate (range 6,87-73,53 Monate) betrug. Das progressionsfreie Überleben unterschied sich dabei auf dem 5%-Niveau bei einem p-Wert von 0,049 statistisch signifikant.

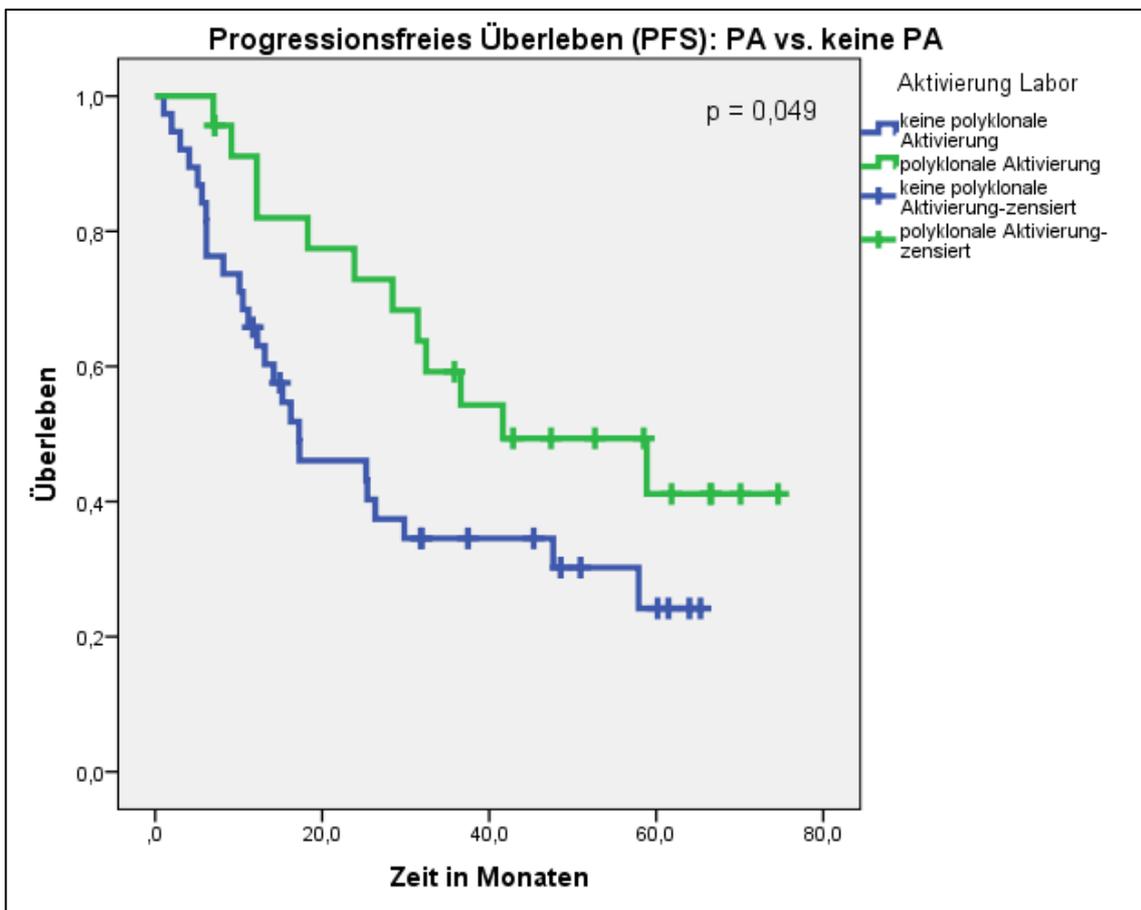


Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA

#### Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,867	1	,049

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 18: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA**

### 5.9.3 Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde für die beiden Geschlechter wie folgt berechnet: Die männlichen und weiblichen Patienten wiesen ein etwa gleichwertiges medianes progressionsfreies Überleben auf. Für die männlichen Patienten (n=42; 68,9%) wurde das mediane progressionsfreie Überleben mit 28,8 Monaten (range 1,03-74,6 Monate) berechnet. Die weiblichen Patienten (n=19; 31,1%) wiesen ein medianes PFS von 25,26 Monaten (range 3,0-65,3 Monate) auf. Der p-Wert zeigte mit  $p = 0,476$  keine statistische Signifikanz an. (Grafik s. Anlage S. 102)

### 5.9.4 Einfluss des Genotypens auf das progressionsfreie Überleben

Bei dem Vergleich des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit einem Nichtrisikogenotypen (n=16; 26,3%) und einem Risikogenotypen (n=34; 55,7%) zeigte sich bei einem p-Wert von  $p = 0,511$  kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das mediane PFS der Patienten mit einem Nichtrisikogenotypen wurde mit 25,4 Monaten (range 6,1-66,6 Monate) berechnet. Patienten mit einem Risikogenotypen wiesen ein medianes progressionsfreies Überleben von 29,83 (range 1,03-74,6 Monate) auf. (Grafik s. Anlage S. 103)

### 5.9.5 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben gegliedert nach Remissionsstatus

27 (44,3%) von 61 Patienten wiesen im Therapieverlauf den Remissionsstatus einer PR auf. 11 (40,7%) Patienten zeigten dabei das Auftreten einer

polyklonale Aktivierung. Bei 16 (59,3%) Patienten konnte im Verlauf keine PA nachgewiesen werden.

Das progressionsfreie Überleben unterschied sich bei einem p-Wert von  $p = 0,101$  für diese beiden Patientenkollektiven nicht signifikant. Der Median des PFS für die Patienten mit einer PA wurde mit 36,6 Monaten (range 7,13-74,6 Monate) berechnet. Patienten ohne PA wiesen ein medianes progressionsfreies Überleben von 17,23 Monaten (range 3,0-60,17 Monate) auf. (*Grafik s. Anlage S. 104*)

Den Remissionsstatus einer CR zeigten im Verlauf 18 (29,5%) Patienten des Gesamtkollektivs. 9 (50%) Patienten wiesen dabei eine PA auf, während bei den anderen 9 (50%) Patienten keine PA nachgewiesen werden konnte. Das progressionsfreie Überleben unterschied sich für diese Kollektive bei einem p-Wert von  $p = 0,790$  nicht statistisch signifikant. Für beide Patientenkollektive wurde der Median für das PFS nicht erreicht. Patienten mit PA wiesen eine Spannweite (range) von 18,27-70,1 Monate auf, während die Spannweite für Patienten ohne PA mit 11,7-65,3 Monaten berechnet wurde. (*Grafik s. Anlage S. 105*)

Insgesamt 10 (16,4%) Patienten des Gesamtkollektivs zeigten im Verlauf einen anderen Remissionsstatus als eine CR oder PR auf. Für 3 (30%) der 10 Patienten konnte der Nachweis einer PA erfolgen. Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde dabei mit 9,13 Monaten (range 6,97-12,17) berechnet.

Bei 7 (70%) Patienten erfolgte kein Nachweis einer PA. Diese Kollektiv zeigte ein medianes PFS von 17,27 Monaten (range 1,97-47,67 Monaten).

Bei einem p-Wert von  $p=0,365$  konnte kein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. (*Grafik s. Anlage S. 106*)

## **5.10 Analyse des progressionsfreien Überlebens für Patienten unter Erhaltungstherapie**

### **5.10.1 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie**

Unter Erhaltungstherapie mit Lenalidomid zeigten 10 (35,7%) von 28 Patienten eine polyklonale Aktivierung. Die Patienten mit polyklonaler Aktivierung wiesen

ein medianes progressionsfreies Überleben von 41,63 Monaten (range 7,13-70,10 Monate) auf. Der Median des progressionsfreien Überlebens betrug für die Patienten ohne polyklonale Aktivierung 26,37 Monate (range 4,07-65,3 Monate). Die aufgezeigten Unterschiede waren bei einem p-Wert von 0,404 nicht statistisch signifikant. (*Grafik s. Anlage S. 107*)

### **5.10.2 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie gegliedert nach Remissionsstatus**

11 (39,3%) Patienten des Patientenkollektivs unter Erhaltungstherapie erlangten im Therapieverlauf den Remissionsstatus der partiellen Remission. Für 4 (36,4%) Patienten erfolgte dabei der Nachweis einer polyklonalen Aktivierung.

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde für Patienten mit PA mit 36,60 Monaten (range 7,13-41,63 Monate) berechnet.

Bei 7 (63,6%) Patienten konnte kein Nachweis einer PA erfolgen. Für dieses Kollektiv wurde das mediane progressionsfreie Überleben mit 29,833 Monaten (range 6,13-57,9 Monate) berechnet. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von 0,646 nicht statistisch signifikant. (*Grafik s. Anlage S. 108*)

12 (43,1%) Patienten unter Erhaltungstherapie zeigten im Verlauf eine komplette Remission. Für 5 (41,7%) Patienten erfolgte dabei der Nachweis einer polyklonalen Aktivierung. Der Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten mit und ohne PA war bei einem p-Wert von  $p=0,67$  nicht statistisch signifikant. Beide Mediane des PFS wurden nicht erreicht. Die Spannweite (range) der Patienten mit PA wurde mit 18,27-70,10 Monaten berechnet. Patienten ohne PA wiesen eine Spannweite von 12,33-65,30 Monaten auf. (*Grafik s. Anlage S. 109*)

Insgesamt wiesen 3 (10,7%) Patienten unter Erhaltungstherapie einen Remissionsstatus auf, welcher weder einer kompletten noch einer partiellen Remission entsprach. Aufgrund dieses sehr kleinen Kollektivs wurde auf eine weitere statistische Analyse bezüglich des progressionsfreien Überlebens dieses Kollektivs verzichtet.

### **5.10.3 Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie**

Von den insgesamt 28 Patienten unter Erhaltungstherapie waren 17 (60,7%) Patienten männlich und 11 (39,3%) weiblich. Die männlichen Patienten wiesen ein medianes PFS von 29,83 Monaten (range 4,07-70,10 Monate) auf, während das mediane PFS bei den weiblichen Patienten mit 57,90 Monaten (range 7,13-65,30) berechnet wurde. Dieser Unterschied im progressionsfreien Überleben zeigte auf dem 5%-Signifikanz-Niveau bei einem p-Wert von 0,277 keine statistische Signifikanz an. (*Grafik s. Anlage S. 110*)

### **5.10.4 Einfluss des Genotypens auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Erhaltungstherapie**

Die genetische Analyse der 28 Patienten unter Erhaltungstherapie ergab bei 7 (25%) Patienten einen Nichtrisikogenotypen, während 16 (57,1%) Patienten einen Risikogenotypen aufwiesen. Bei 5 Patienten konnten den Visitenakten keine Informationen über eine genetische Analyse entnommen werden.

Nichtrisikogenotyp-Patienten wiesen ein medianes PFS von 36,60 Monaten (range 9,13-58,50 Monate) auf, während der Median bei Patienten mit einem Risikogenotypen mit 32,43 Monaten (range 6,13-70,10) berechnet wurde. Dieser Unterschied zeigte sich bei einem p-Wert von  $p=0,362$  als nicht statistisch signifikant. (*Grafik s. Anlage S. 111*)

## **5.11 Analyse des progressionsfreien Überlebens für Patienten unter Rezidivtherapie**

### **5.11.1 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Rezidivtherapie**

Insgesamt wiesen 13 (39,4%) der 33 Patienten, die Lenalidomid als Rezidivtherapie erhielten, eine polyklonale Aktivierung auf. Der Median des progressionsfreien Überlebens betrug bei den Patienten ohne polyklonale Aktivierung 13,13 Monate (range 1,03-63,07 Monate). Für Patienten mit

polyklonaler Aktivierung konnte ein medianes PFS von 58,87 Monaten (range 6,97-74,6 Monate) berechnet werden.

Bei einem p-Wert von 0,043 stellte sich dieser Unterschied auf dem 5%-Niveau als statistisch signifikant dar.

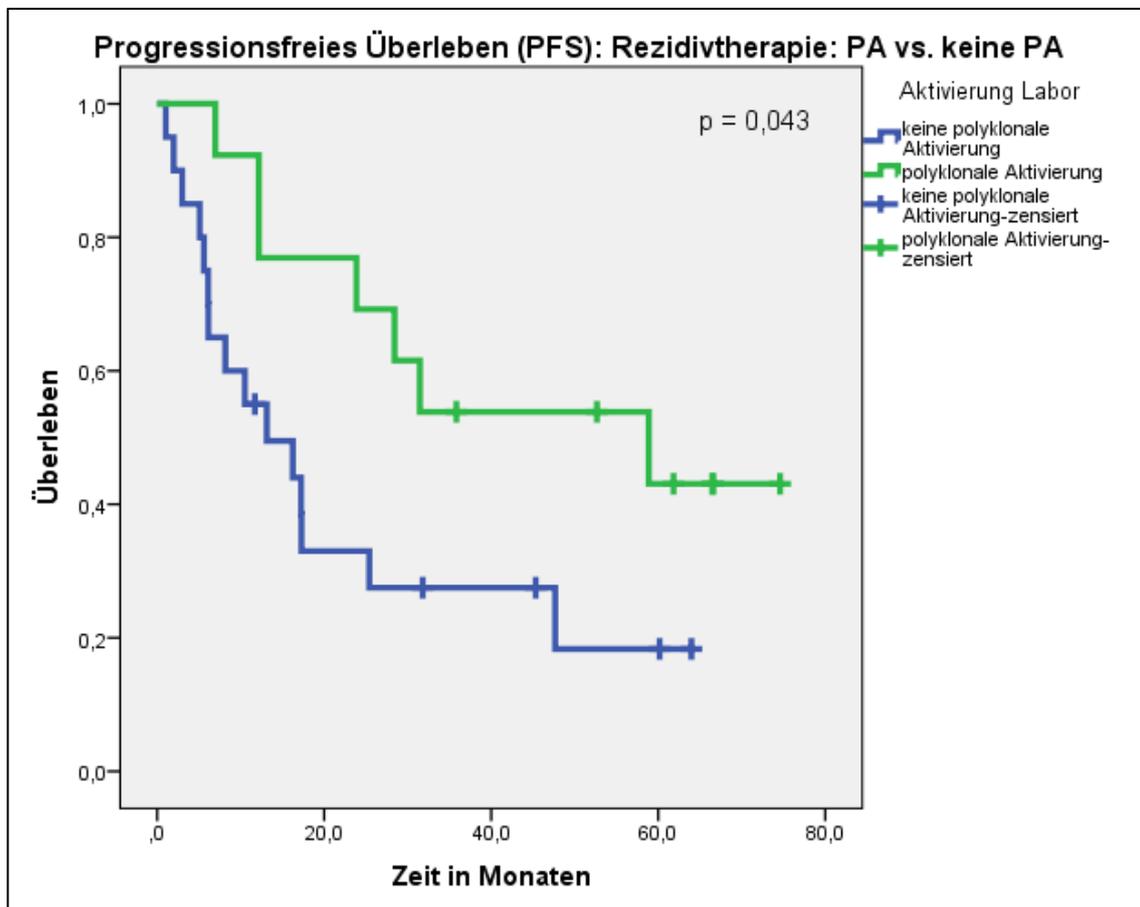


Abbildung 19: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,090	1	<b>,043</b>

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

Abbildung 20: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA

### **5.11.2 Einfluss einer polyklonalen Aktivierung auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Rezidivtherapie gegliedert nach Remissionsstatus**

Insgesamt 16 (48,5%) Patienten erlangten unter Rezidivtherapie den Remissionsstatus einer partiellen Remission. Für 7 (43,75%) dieser 16 Patienten erfolgte im Verlauf der Nachweis einer polyklonalen Aktivierung. Der Median für das progressionsfreie Überleben dieses Patientenkollektivs wurde mit 58,87 Monaten (range 12,17-74,60 Monate) berechnet. Das Patientenkollektiv ohne Nachweis einer PA (n=9) wies ein medianes PFS von 16,23 Monaten (range 3,0-60,16 Monate) auf. Das progressionsfreie Überleben der beiden Patientenkollektive unterschied sich dabei auf dem 5%-Signifikanz-Niveau bei einem p-Wert von  $p=0,144$  nicht statistisch signifikant. (*Grafik s. Anlage S. 112*)

Unter Rezidivtherapie wiesen 6 (18,2%) Patienten den Remissionsstatus einer kompletten Remission auf. Bei 4 (66,7%) Patienten konnte dabei eine polyklonale Aktivierung aufgezeigt werden. Aufgrund der sehr kleinen zu vergleichenden Patientenkollektive wurde in diesem Fall auf weitere Berechnungen verzichtet.

7 (21,2%) Patienten wiesen unter Rezidivtherapie einen Remissionsstatus auf, welcher weder der kompletten noch der partiellen Remission zuzuordnen war. Für 2 (28,6%) Patienten erfolgte dabei der Nachweis einer polyklonalen Aktivierung. Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde für dieses Kollektiv bei einer Spannweite (range) von 6,97-12,17 Monaten nicht erreicht. Das PFS für die beiden Patientenkollektive unterschied sich bei einem p-Wert von  $p=0,429$  nicht statistisch signifikant. Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde für Patienten ohne Nachweis einer polyklonalen Aktivierung mit 17,27 Monaten (range 1,97-47,67 Monate) berechnet. (*Grafik s. Anlage S. 113*)

### 5.11.3 Einfluss des Geschlechts auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Rezidivtherapie

Von insgesamt 33 Patienten unter Rezidivtherapie waren 25 (75,8%) männlichen und 8 (24,2%) weiblichen Geschlechts. Das mediane progressionsfreie Überleben der männlichen Patienten wurde mit 31,47 Monaten (range 1,03-74,6 Monate) berechnet. Die weiblichen Patienten wiesen ein medianes PFS von 8,17 Monaten (range 3,03-47,67 Monate) auf. Der Unterschied des progressionsfreien Überlebens stellte sich bei einem p-Wert von  $p=0,005$  auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant dar.

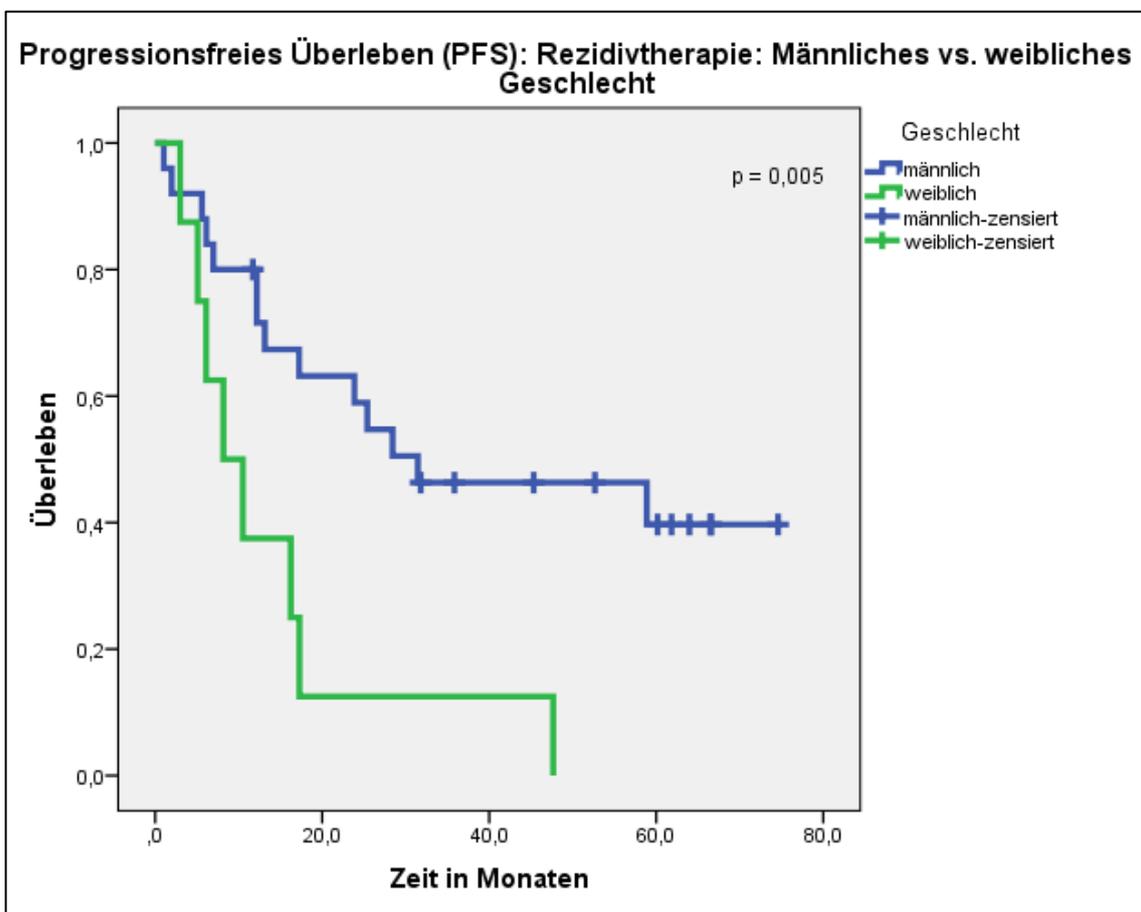


Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,949	1	,005

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Geschlecht.

Abbildung 22: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht

#### **5.11.4 Einfluss des Genotypens auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten unter Rezidivtherapie**

Von insgesamt 33 Patienten unter Rezidivtherapie konnte bei 9 (27,3%) Patienten ein Nichtrisikogenotyp diagnostiziert werden. 18 (54,5%) Patienten wiesen einen Risikogenotypen auf. Bei 6 Patienten konnten den Visitenakten keine Informationen über genetische Analysen entnommen werden.

Der Median des progressionsfreien Überlebens der Patienten mit einem Nichtrisikogenotypen wurde mit 25,40 Monaten (range 6,10-66,60 Monate) berechnet. Patienten mit einem Risikogenotypen wiesen ein medianes PFS von 17,27 Monaten (range 1,03-74,60 Monate) auf. Dieser Unterschied war bei einem p-Wert von  $p=0,897$  auf dem 5%-Niveau nicht statistisch signifikant. (Grafik s. Anlage S. 114)

### **5.12 Cox-Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens**

Für die folgenden Cox-Regressionsanalysen wurden drei Einflussgrößen gewählt: Eintreten einer PA („keine PA“ vs. „PA“), Geschlecht („männlich“ vs. „weiblich“) und vorliegender Genotyp („Risikogenotyp“ vs. „Nichtrisikogenotyp“) gewählt.

#### **5.12.1 Cox-Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens des gesamten Kollektivs**

Die Berechnung der COX-Regression bezüglich des PFS erfolgte zunächst für das gesamte Patientenkollektiv ( $n=61$ ). Unter Kontrolle von Geschlecht und Genotyp wiesen Patienten ohne PA ein 2,6-fach erhöhtes (1,12- bis 6,1-fach) Risiko ein Progress/Rezidiv zu erleiden auf. Bei einem p-Wert von  $p = 0,026$  war dieses Ergebnis auf dem 5% Nivea statistisch signifikant.

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
						Unterer	Oberer
<b>Aktivierung</b> (keine PA vs. PA)	,961	,432	4,941	<b>,026</b>	<b>2,613</b>	<b>1,120</b>	<b>6,097</b>
<b>Sex</b> (m vs. w)	,254	,440	,335	,563	1,290	,545	3,052
<b>Genotyp</b> (R vs. NR)	,440	,411	1,146	,284	1,552	,694	3,471

**Abbildung 23: COX-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Progress/Rezidiv-Risiko (n=61)**

### 5.12.2 Cox-Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens für Patienten unter Erhaltungstherapie

Durch die Berechnung der COX-Regression für die Patienten unter Erhaltungstherapie (n=28) ergab sich kein statistischen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben für Patienten mit einer polyklonalen Aktivierung ( $p = 0,20$ ).

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
						Unterer	Oberer
<b>Aktivierung</b> (keine PA vs. PA)	,831	,660	1,585	<b>,208</b>	<b>2,297</b>	<b>,629</b>	<b>8,380</b>
<b>Sex</b> (m vs. w)	,647	,685	,893	,345	1,910	,499	7,305
<b>Genotyp</b> (R vs. NR)	,674	,715	,887	,346	1,962	,483	7,969

**Abbildung 24: Cox-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Progress-/Rezidivrisiko bei Patienten unter Erhaltungstherapie (n=28)**

### 5.12.3 Cox-Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens für Patienten unter Rezidivtherapie

Bei der Cox-Regressionsanalyse des PFS für die Patienten unter Rezidivtherapie (n=33) zeigten sich folgende Unterschiede: Für Patienten ohne PA konnte ein 3,36-fach (1,03-fach bis 10,92-fach) erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Progress-/Rezidivs aufgezeigt werden. Bei einem p-Wert von p = 0,044 war dieses Ergebnis statistisch signifikant.

	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für Exp(B)	
						Unterer	Oberer
<b>Aktivierung</b> (keine PA vs. PA)	1,211	,602	4,045	<b>,044</b>	<b>3,356</b>	<b>1,031</b>	<b>10,921</b>
<b>Sex</b> (m vs. w)	-,449	,617	,531	,466	,638	,190	2,138
<b>Genotyp</b> (R vs. NR)	,135	,555	,059	,808	1,144	,385	3,399

**Abbildung 25: Cox-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Progress-/Rezidiv-Risiko bei Patienten unter Rezidivtherapie (n=33)**

## 6. Diskussion

Die vorliegende retrospektive Analyse befasste sich mit dem Einfluss von Patienten mit polyklonaler Aktivierung unter Lenalidomid-Therapie im progressionsfreien- und Gesamtüberleben.

Lenalidomid ist ein Immunmodulator, der in Europa seit dem 12.12.2003 in Kombination mit Dexamethason zur Rezidivtherapie von Myelom-Patienten, welche zuvor bereits mindestens eine Therapie erhielten, zugelassen ist. [8]

Aufgrund von widersprüchlichen Ergebnissen im Bezug auf Patienten unter Lenalidomid-Erhaltungstherapie erfolgte bislang in Europa keine Zulassung für dieses Patientenkollektiv. [48], [54], [57]

Verschiedene Studien zeigten jedoch sowohl für Patienten unter Erhaltungstherapie wie auch für Patienten unter Rezidivtherapie einen signifikanten Vorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben auf. [30], [43], [45], [53], [54], [93]–[95]

Bei der Messung der freien Leichtketten im Serum handelt es sich um einen Labor-Test, welcher zur Quantifikation der FLK bei Diagnosestellung und als Parameter zum Monitoring anzusehen ist. [35]

Studien zeigten, dass ein Rückgang der freien Leichtketten im Serum unter Therapie mit verschiedenen Immunmodulatoren mit einem besseren Outcome nach der molekularen Remission im progressionsfreien- und Gesamtüberleben assoziiert ist. [2], [6], [61], [89]

So ist der höchste Remissionsstatus, die stringente komplette Remission (sCR), unter anderem durch einen im Referenzbereich liegenden Quotient der freien Leichtketten (beteiligte / nicht-beteiligte Kette) definiert. [2] Zwar ist der für eine sCR geforderte normwertige FLK-Quotient bei dem Auftreten einer PA mit gleichwertigem Anstieg beider freien Leichtketten nicht ausgeschlossen, jedoch wird ein FLK-Anstieg im Serum unter Therapie klinisch bislang als Therapieversagen gewertet. Dieses Therapieversagen war mit einer schlechteren Prognose assoziiert. [62], [89], [96]

Diverse Studien zeigten, dass eine Reduktion der freien Leichtketten im Serum nach verschiedenen Therapien mit einem längeren progressionsfreien- und Gesamtüberleben assoziiert war. [97], [98]

Die Zielsetzung der vorliegenden Dissertation war es den Einfluss von Patienten mit polyklonaler Aktivierung unter Lenalidomid-Therapie im progressionsfreien- und Gesamtüberleben aufzuzeigen. Weiterhin sollte geprüft werden, ob eine Stimulation des Immunsystems durch Lenalidomid anhand einer polyklonalen Aktivierung detektierbar ist und zu einem immunologisch verbesserten Überleben führen könnte.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse konnte dabei gezeigt werden, dass für das gesamte Patientenkollektiv (n=61) ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil bei Auftreten einer PA bestand. Dieser Überlebensvorteil betraf sowohl Patienten unter Rezidiv-, als auch unter Erhaltungstherapie. Speziell für Patienten unter Rezidivtherapie konnte ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben gezeigt werden. Bei kleinerem Patientenkollektiv erreichten die Patienten unter Erhaltungstherapie zwar keine statistische Signifikanz, jedoch zeigte der Trend auch bei diesem Kollektiv ein verlängertes, progressionsfreies Überleben bei Auftreten einer PA.

Das Auftreten einer PA unter Therapie mit Lenalidomid kann also als prognostisch günstiger Faktor auf das progressionsfreie- und Gesamtüberleben angesehen werden.

Bei der Bearbeitung der genannten Fragestellung ergaben sich die folgenden kritischen Diskussionspunkte:

Für die vorliegende Analyse definierten wir die PA als Erhöhung beider FLK oberhalb des jeweiligen festgesetzten Referenzbereichs bei normwertigem Quotienten. Dies ist in der Regel möglich, wenn das zugrundeliegende Paraproteine regredient ist. Der Fokus der statistischen Analyse lag dabei auf dem absoluten Level der freien Leichtketten mit einem eventuellen Anstieg oder Abfall. Eine Studie von Katzmann et al. zeigte einen Vorteil der Remissions-Bewertung mit Hilfe des absoluten Levels der beiden freien Leichtketten gegenüber des Quotienten auf. [87]

Einige Studien zur quantitativen Veränderung der FLK und deren Auswirkung auf die Prognose und das Überleben wurden nur anhand des Quotienten erhoben. Ein Einbezug des Monitorings der freien Leichtketten fand nicht statt. Die direkte Vergleichbarkeit mit den erhobenen Ergebnissen wird dadurch zum Teil erschwert, da wir die PA durch einen im Referenzbereich liegenden

Quotienten und einen Anstieg der involvierten und der nicht-involvierten Kette oberhalb des Referenzbereiches definierten.

Ein weiterer wichtiger Diskussionspunkt war die Größe des Patientenkollektivs. Bei einem Kollektiv von 61 Patienten ließen sich zwar statistisch signifikante Unterschiede beschreiben, jedoch sollte eine Überprüfung dieser Ergebnisse anhand eines größer angelegten Kollektivs erfolgen.

Die Interpretation der Messwerte der freien Leichtketten wurde bei den vorliegenden Ergebnissen anhand der gültigen Referenzbereiche durchgeführt. Bei weiterführenden Untersuchungen könnte eine Interpretation der Messwerte anhand von angepassten Referenzbereichen für Patienten mit Niereninsuffizienz diskutiert werden. [99], [100]

Weiterhin ist die Beibehaltung einer definierten Methode, wie bei den vorliegenden Ergebnissen erfolgt, bei der Messung der FLK entscheidend: Ein Wechsel zwischen verschiedenen Methoden könnte zu veränderten Ergebnissen und somit zu einer Fehlinterpretation führen. [101] ,[102]

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Analyse werden im Folgenden kritisch betrachtet und mit aufgeführter Literatur verglichen.

Bezüglich des gesamten Patientenkollektivs (n=61) konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für das Auftreten einer PA aufgezeigt werden:

Patienten ohne PA wiesen unter Kontrolle von Geschlecht und Genotyp im Vergleich zu den Patienten mit PA ein 9,3fach (1,991 bis 49,487-fach; p=0,005) erhöhtes Risiko zu versterben auf. Das Risiko des Auftretens eines Progress/Rezidivs wurde als 2,6-fach (1,12 bis 6,09fach; p = 0,026) erhöht angegeben. Trotz der breiten Konfidenzintervalle ergab sich dabei ein signifikanter Überlebensvorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben für Patienten mit PA. Ein engeres Konfidenzintervall bei weiter bestehender statistischer Signifikanz wäre vermutlich bei aktuellen und folgenden COX-Regressions-Analysen durch ein größeres Kollektiv möglich.

Die univariate Analyse des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens beschrieb das Auftreten einer PA weiterhin als einzigen statistisch signifikanten Parameter (p= 0,006). Weder die Faktoren „Geschlecht“ (männlich vs. weiblich) und „Genotyp“ (Risikogenotyp vs. Nichtrisikogenotyp), noch die „Art der

Therapie“ (Erhaltungs- vs. Rezidivtherapie) zeigten in der uni- und multivariaten Analyse eine signifikante Auswirkung auf das Gesamtüberleben.

Ein in der univariaten Analyse auffälliger statistisch signifikanter Überlebensvorteil für männliche Patienten unter Rezidivtherapie lies sich in der COX-Regressions-Analyse nicht beweisen. Vermutlich ist dies am ehesten durch die geringe Fallzahl und das dadurch eingeschränkte Kollektiv zu erklären: Von 33 Patienten unter Rezidivtherapie waren 25 männlichen und 8 weiblichen Geschlechts.

Bei der Betrachtung des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung der Therapieart ergaben sich folgende Unterschiede:

Patienten unter Erhaltungstherapie ohne PA wiesen unter Kontrolle von Geschlecht und Genotyp im Vergleich zu Patienten mit einer PA ein 13-fach (1,17 bis 155,208-fach;  $p=0,037$ ) erhöhtes Risiko zu versterben auf. Das Risiko ein Progress/Rezidiv zu erleiden war dabei nicht signifikant erhöht.

Die univariate Analyse des Patientenkollektivs ergab im Gesamt- und progressionsfreien Überleben keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens einer PA, des Genotypens, des Geschlechts und des Remissionsstatus’.

Bei der Betrachtung des Kollektivs unter Rezidivtherapie konnte für die Patienten ohne PA ein 12,3-fach (1,23 - 122,05fach  $p=0,032$ ) erhöhtes Risiko zu versterben berechnet werden. Das Risiko einen Progress/Rezidiv zu erleiden konnte als 3,3fach (1,0 - 10,9 fach  $p=0,044$ ) erhöht angegeben werden. Die univariate Analyse beschrieb das Auftreten einer PA ebenfalls als einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Gesamt- ( $p = 0,019$ ) und progressionsfreien ( $p = 0,043$ ) Überleben.

Nach dem Remissionsstatus gegliedert ergab die Analyse des Gesamtüberlebens folgenden signifikanten Unterschied: Patienten mit dem Remissionsstatus einer partiellen Remission und dem Auftreten einer PA zeigten ein statistisch signifikantes verbessertes Überleben ( $p=0,002$ ). (s. *Abbildung 8 S. 54*)

Auch für Patienten mit dem Remissionsstatus einer kompletten Remission konnte im Gesamtkollektiv ein verbessertes Überleben bei Auftreten einer PA gezeigt werden. Nach Remissionsstatus gegliedert ergab sich zwar kein

statistisch signifikanter Unterschied im Überleben, ein positiver Trend für Patienten mit PA war jedoch zu erkennen. (s. *Abbildung 32 S. 95*)

Anhand der Auswertung des gesamten Kollektivs (n=61) ließ sich zunächst zusammenfassend sagen, dass Patienten mit PA gegenüber dem Patientenkollektiv ohne PA einen signifikanten Vorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben aufwiesen. Dieser Unterschied konnte vor allen Dingen bei Patienten unter Rezidivtherapie mit Lenalidomid aufgezeigt werden. Jedoch war auch für Patienten unter Erhaltungstherapie ein positiver Trend zu erkennen.

Bezüglich des prognostischen Effekts einer PA lassen sich in der Literatur unterschiedliche Studienergebnisse finden:

Ein Großteil der aktuellen Literatur thematisiert die prognostische Relevanz des Quotienten auf das Überleben. Die vorliegende durchgeführte Analyse wertet dabei, wie bereits erwähnt, einen normwertigen FLK-Quotienten bei über dem Referenzbereich liegenden freien Leichtketten als prognostisch positiven Faktor.

Verschiedene Studien zeigten eine Assoziation zwischen einer Normalisierung des Quotienten bzw. einem Abfall der freien Leichtketten und einer Verbesserung des Überlebens auf: Meng et al. beschrieben die Normalisierung des FLK-Quotienten als unabhängigen, prognostischen Faktor für den Verlauf eines Multiplen Myeloms. Sie zeigten, dass Patienten mit einer Normalisierung des FLK-Quotienten nach Therapie ein besseres Überleben aufwiesen. [103]

In einer weiteren Studie beschrieben Gentili et al., dass eine Normalisierung des FLK-Quotienten im Sinne einer sCR unter Therapie mit einem besseren Outcome verbunden war. [4] Die Patienten wurden dazu medikamentös mit Therapeutika der Gruppe „novel agent“, wie zum Beispiel Lenalidomid oder Thalidomid, behandelt. Weiterführende Angaben über die spezifische Medikation ließen sich den aufgeführten Studien nicht entnehmen.

Andere Studien beschrieben die Annäherung des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten in Richtung des Referenzbereichs bei sinkenden FLK-Werten als prognostisch positiven Faktor. [3], [5]

Ein Rückgang der freien Leichtketten wurde von Mead et al. dabei als selektive Reduktion der Tumorzellen angesehen und somit als Ziel eingesetzter Therapien gefordert. [3]

Der Nachweis eines pathologischen FLK-Quotienten wurde von verschiedenen Autoren als schlechter, prognostischer Faktor aufgeführt. [20], [61], [87], [88] [104] Einige Autoren beschrieben dabei eine Assoziation eines abnormalen FLK-Quotienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Progress' eines MGUS oder eines SMM in ein aktives MM. [17], [20], [61], [62]

Ferner konnte, bezogen auf die gesunde Gesamtpopulation, eine erhöhte allgemeine Mortalität bei erhöhten FLK aufgezeigt werden. [105] Patienten mit MGUS oder anderen Plasmazell-Erkrankungen wurden dabei aus dem untersuchten Kollektiv ausgeschlossen.

Eine weitere Studie zur Untersuchung der prognostischen Relevanz des FLK-Quotienten wurde von Jagannath et al. durchgeführt. Sie beschrieb, dass es sich bei einem abnormen FLK-Quotienten immer um einen pathologischen Befund handle. [78] Eine Ausnahme sei dabei ein Patientenkollektiv, welches eine Suppression der nicht-involvierten FLK, eine primäre Plasmazell-Dyskrasie oder einen Status nach Chemo-Therapie aufzeige. [78] In den beschriebenen Fällen rieten Jagannath et al. von der Messung des FLK-Quotienten ab und bevorzugten die Messung der involvierten Kette als Verlaufsparemeter.

Für die Erkrankung des großzelligen B-Zell-Lymphoms konnten Maurer et al. eine zunehmende FLK-Konzentration als einen prognostisch schlechten Faktor für das progressionsfreie- und Gesamtüberleben beschreiben. [106] Eine erhöhte absolute FLK-Konzentration war dabei stark mit einem schlechten Outcome assoziiert. Ein abnormer Quotient wies nur eine schwache Assoziation auf. Kritisch betrachtet werden musste dabei, dass es sich bei einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom zwar ebenfalls um eine Lymphomerkrankung handelte, die von B-Zellen ausgeht, der Vergleich bei unterschiedlichen Therapien jedoch nicht uneingeschränkt möglich war.

In den aufgeführten Literaturquellen lies sich also zunächst ein Überlebensvorteil für Patienten mit einer Normalisierung des Quotienten bzw. einem Abfall der freien Leichtketten aufzeigen. Die angeführten Aspekte finden sich in der aktuellen Leitlinie zur Therapie des Multiplen Myeloms wieder und gelten derzeit als aktuelle Lehrmeinung.

Jedoch wurde dadurch ein prognostisch positiver Effekt einer Erhöhung der FLK im Sinne einer PA spezifisch für Patienten unter Lenalidomid-Therapie nicht ausgeschlossen. Keine der angeführten Studienquellen bezieht sich auf ein Kollektiv von Patienten unter reiner Lenalidomid-Therapie bzw. in Kombination mit Dexamethason. Die prognostische Aussage unserer vorliegenden Ergebnisse könnte also streng genommen nur durch Studien widerlegt werden, die sich ebenfalls auf Lenalidomid bezögen.

Jagannath et al. führten Ausnahmen von der pathologischen Bedeutung abnormer freier Leichtketten an. [78] Das Auftreten einer PA unter Lenalidomid-Therapie könnte eine dieser Ausnahmen darstellen. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre das Auftreten einer Immunaktivierung.

Die Erhöhung polyklonaler FLK-Konzentrationen wurde bei verschiedenen Erkrankungen mit autoimmuner oder inflammatorischer Genese bereits beschrieben. [107][108]–[114] Eine PA schien dabei mit einer Immunstimulierung assoziiert zu sein, die eine erhöhte B-Zell-Aktivierung anzeigt: Für Patienten mit primären Sjögren-Syndroms oder Rheumatoider Arthritis konnte ein Zusammenhang zwischen einer polyklonalen Erhöhung freier Leichtketten und der Krankheitsaktivität aufgezeigt werden. [113], [114] Dabei bestand eine positive Korrelation zwischen polyklonal erhöhten FLK und der Krankheitsaktivität. Auch bei Patienten mit allergischem Asthma fand sich einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PA und einer Immunstimulation. Die Immunstimulierung wurde dabei anhand der Mastzellaktivität nachgewiesen. [108]

Eine polyklonale Erhöhung von freien Leichtketten konnte weiterhin bei Patienten mit einer allergischen oder nicht-atopischen Rhinitis [110], einer exogen-allergischen Alveolitis, einer idiopathischen Lungenfibrose [109] und einer COPD [112] aufgezeigt werden.

Ferner beschrieben Landgren et al. die PA als Marker für eine B-Zell-Aktivierung, die bei AIDS-Patienten einen Risikofaktor für das Auftreten eines Non-Hodgkin-Lymphoms darstelle. [115] HIV-Patienten weisen zwar generell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines NHL auf, jedoch zeigten Landgren et al. dabei eine positive Korrelation von Erkrankungsrisiko und Erhöhung der FLK im Serum auf. [115]

Einige Autoren konnten den Einfluss von Lenalidomid auf die Zellen des Immunsystems bereits nachweisen: Lopez et al. zeigten eine durch Lenalidomid induzierte Zytokin-Produktion in T-Zellen auf. [72] Die Arbeitsgruppen Lioznov et al. und Wolschke et al. beschrieben einen signifikanten Anstieg von NK- und T-Zellen unter Lenalidomid-Therapie. [68], [69] Der signifikante Anstieg der Immunzellen wurde dabei als Immunvermittelter Graft-Versus-Tumor-Effekt verstanden, welcher bei erhöhter Remissionsrate einer CR zu einem verbesserten Outcome führte. [68] Bei fehlendem Anstieg der NK-Zellen unter Lenalidomid-Therapie konnte eine erhöhte Resistenz der Zellen gegenüber einer Lenalidomid-Therapie mit niedrigerem Remissionsstatus beschrieben werden. [69]

Ein weiterer Erklärungsansatz für eine Resistenz gegenüber Lenalidomid befasst sich mit dem ubiquitär exprimierten Protein Cereblon. Als Zielstruktur von Lenalidomid nimmt dieses Protein einen zentralen Stellenwert im Wirkmechanismus ein. [70] Zhu et al. zeigten eine Abhängigkeit der Lenalidomid-Wirkung von Cereblon auf: Eine verminderte Cereblon-Konzentration war dabei mit einer verminderten Wirkung des Lenalidomids und einer zunehmenden Therapie-Resistenz assoziiert. [70]–[72]

Gandhi et. al beschrieben Cereblon weiterhin als positiven, prädiktiven Biomarker für eine gute Response unter Lenalidomid-Therapie. [70]

Auch für FLK im Liquor konnte eine positive Korrelation zwischen erhöhten FLK und einer Immunaktivierung dargestellt werden. In den beschriebenen Fällen kam es zu einer schnelleren Manifestation und dadurch auch Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose. [111]

Die Arbeitsgruppe Matsumori et al. untersuchte eine Erhöhung der FLK bei Auftreten einer Virusmyokarditis. In dieser Studie konnte ein prognostisch positiver Effekt von erhöhten FLK hervorgerufen durch eine Immunstimulation gezeigt werden: In Vitro besaßen die  $\kappa$ - und  $\lambda$ -Leichtketten einen inhibitorischen Effekt auf die virale Replikation in menschlichen Amnion-Zellen. [116]

Die Pathogenese der aufgeführten Erkrankungen wird zwar zum Großteil noch erforscht, jedoch handelt es sich bei allen angeführten Krankheiten um eine Funktionsstörung des Immunsystems. Eine polyklonale Erhöhung der freien Leichtketten beschrieb bei oben aufgeführten Ergebnissen eine Aktivierung des Immunsystems, also eine Auseinandersetzung des Körpers mit spezifischen

Reizen. Die polyklonale Aktivierung bedingte bei der Mehrzahl der angeführten Erkrankungen eine höhere Krankheitsaktivität oder eine größere Erkrankungswahrscheinlichkeit. Eine Ausnahme bestand in der Studie von Matsumori et al., in welcher ein prognostisch positiver Aspekt der polyklonalen Aktivierung aufgezeigt werden konnte. [116] Im Bezug auf das Multiple Myelom beschrieben Wolschke et al. und Lioznov et. al einen deutlichen Anstieg von Immunzellen, also eine Aktivierung des Immunsystems, unter Lenalidomid-Therapie. [68], [69]

Im Vergleich dieser Studien mit unseren vorliegenden Ergebnissen ließ sich vermuten, dass es sich bei der in unserer Untersuchung beobachteten PA ebenfalls um eine Aktivierung des Immunsystems handelt. Als Grundlage für diese Annahme lagen bereits die oben diskutierten Studien vor, welche den Zusammenhang zwischen einer Lenalidomid-Gabe und einer Aktivierung des Immunsystems aufzeigten. [70]–[72] Anders als bei beispielsweise Autoimmunerkrankungen, könnte sich das Immunsystem dabei nicht gegen den eigenen Körper, sondern gegen die Myelom-Zellen richten.

Eine PA unter Lenalidomid, also der Anstieg beider FLK oberhalb des Referenzbereiches bei normwertigem Quotienten, beschrieb also nach diesem Ansatz nicht unbedingt, wie laut aktueller Lehrmeinung vertreten, ein Rezidiv oder einen Progress, sondern könnte auf einen prognostisch positiven Einfluss auf den Verlauf des Multiplen Myeloms hinweisen.

Tricot et al. forschten auf diesem Gebiet und beschrieben verschiedene Fälle, in denen eine Erhöhung der freien Leichtketten nicht zwangsläufig mit einem Therapieversagen assoziiert war. [117] Sie zeigten, dass es unter intensiver Therapie zu einem Anstieg der freien Leichtketten kommen könnte, obwohl die Patienten eine gute Response aufzeigten. [117]

Tricot et al. erklärten weiterhin, dass es nach einer Stammzell-Transplantation zu einem Immundefekt kommen könnte. [117] Durch das Auftreten dieses Immundefekts mit einer sehr niedrigen Produktion von FLK, könnte dabei eine aufgetretene Immunaktivierung im Sinne einer PA verdeckt werden.

Eine Studie von Taxiarchi et al. beschrieb, dass die Differenz zwischen involvierter und nicht-involvierter Kette bei Patienten unter Lenalidomid-Therapie von der Dauer der Medikamenteneinnahme beeinflusst war: Patienten, die eine Lenalidomid-Therapie mit einer Dauer unter einem Jahr

erhielten, wiesen deutlich höhere Differenzen der FLK auf, als Patienten, die längerfristig mit Lenalidomid therapiert wurden. [118] Weiterhin zeigten Patienten mit einer Therapiedauer  $\geq 1$  Jahr ein längeres medianes progressionsfreies Überleben. [118] Möglicherweise ließen sich diese Ergebnisse durch eine beginnende Immunaktivierung erklären: Patienten, die ein Ansprechen auf die Lenalidomid-Therapie zeigten, könnten mit einer Aktivierung des Immunsystems im Sinne eines Anstieges der freien Leichtketten reagiert haben. Die genaue Abgrenzung zwischen dem Auftreten eines Progress' oder Rezidivs und einem Therapieansprechen unterläge dabei weiterführenden Untersuchungen.

Auch die Arbeitsgruppe Zamarin et al. zeigte ein statistisch signifikantes, längeres progressionsfreies Überleben von Patienten mit einer PA unter Lenalidomid-Therapie auf. [119] Der erklärende Mechanismus war dabei bislang unklar. Betont wurde jedoch das Problem der Fehldeutung einer PA als Rezidiv und der daraus folgenden Therapieumstellung.

Einen weiteren wichtigen Aspekt der Unterscheidung zwischen prognostisch positiver PA und Rezidiv beschrieben Harousseau et al. : Sie empfahlen bei Patienten, die unter Therapie initial nur den Remissionsstatus einer PR aufzeigten, keine Umstellung des Therapieregimes durchzuführen. Stattdessen sollte die Lenalidomid-Therapie zunächst beibehalten werden. Ein besserer Remissionsstatus und eine damit verbundene bessere Prognose könnte unter Weiterführung der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason im Verlauf erzielt werden. [120]

Da eine mögliche Immunaktivierung im Sinne einer PA durch die Therapie mit Lenalidomid zu einem veränderten FLK-Quotienten führen könnte, war die Möglichkeit einer Fehlinterpretation im Sinne eines zu schlecht bestimmten Remissionsstatus gegeben. Eine PR war unter anderem durch eine Reduktion des FLK-Quotienten von mehr als 50% definiert. In bestimmten Konstellationen einer PA konnte diese Reduktion trotz eines positiven prognostischen Effekts nicht eingehalten werden. Demnach wäre ein sofortiger Wechsel des Therapieregimes bei einem Anstieg der FLK nicht zwangsläufig ratsam; ein positiver Therapieeffekt könnte auch verhindert werden. Eine weitere, genaue Differenzierung zwischen Progress bzw. Rezidiv und einer polyklonalen Aktivierung sollte ein wichtiger Bestandteil der Therapie sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine polyklonale Erhöhung der freien Leichtketten unter Lenalidomid-Therapie nicht mit einem Progress oder Rezidiv der Erkrankung verwechselt werden sollte. Wie in unserer Untersuchung gezeigt werden konnte, kann eine PA einen Überlebensvorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben bedingen. Das Auftreten einer PA könnte dabei als Stimulation des Immunsystems verstanden werden.

Aktuelle Studien beschrieben unterschiedliche prognostische Stellenwerte einer Erhöhung der freien Leichtketten. Untersuchungen, welche explizit auf Patienten mit einer medikamentösen Lenalidomid-Therapie bezogen waren, zeigten einen Überlebensvorteil für Patienten mit einer PA auf.

Einen wichtigen Stellenwert nahm dabei die genaue Differenzierung zwischen einer PA und einem Progress/Rezidiv bei Erhöhung der FLK ein. Eine Fehldeutung des jeweiligen Status könnte einen ungünstigen Therapieverlauf zur Folge haben.

Die aktuelle Literatur war sich dabei über die Bedeutung des FLK-Quotienten uneinig: Es ließen sich sowohl bejahende als auch verneinende Studien finden. Verschiedene vorliegende Quellen beschrieben jedoch eine unzureichende Aussagekraft dieses Markers zur alleinigen prognostischen Einstufung, da der Quotient zum Beispiel durch ungleichmäßige Veränderungen der Konzentration, trotz freier Leichtketten-Werte innerhalb des Referenzbereichs, als pathologisch definiert werden könnte. [60], [117], [98]

Bei der vorliegenden, durchgeführten Untersuchung wurden sowohl der FLK-Quotient, als auch die absoluten FLK-Werte einbezogen. Für das Erreichen einer polyklonalen Aktivierung waren dabei sowohl eine Erhöhung der freien Leichtketten oberhalb des jeweiligen Referenzbereiches, als auch ein normwertiger Quotient gefordert.

Zu betonen ist, dass sämtliche Messwerte für die FLK und die sich daraus ergebenden Therapieverläufe immer mit klinischem und diagnostischem Bezug zum Patienten gewertet werden müssen. Eine Messung der FLK sollte niemals über die Aussagekraft des subjektiven Zustandes des Patienten und der diagnostischen Parameter wie Osteolysen oder erhöhte Nierenretentionsparameter gestellt werden.

Die Zielsetzung weiterführender Studien wird sein, den anhand unserer Untersuchung aufgezeigten Überlebensvorteil für Patienten unter Lenalidomid-

Therapie mit PA an einem größeren, repräsentativeren Kollektiv zu belegen. Darüber hinaus könnte die Auswirkung auf das Überleben von Patienten unter Erhaltungstherapie untersucht werden, da ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil bislang nur für das gesamte Kollektiv und für die Patientensubgruppe unter Rezidivtherapie aufgezeigt werden konnte.

Ein Fokus zukünftiger Studien wird außerdem auf der Entwicklung und dem Nachweis neuer Marker und Parameter zur Differenzierung zwischen einer PA und einem Progress/Rezidiv liegen. Bereits vorliegende Untersuchungen zu neuen Parametern, wie zum Beispiel CD-44 [121] , oder prognostisch relevanten genetischen Veränderungen [122] werden fortgesetzt und durch klinische Aspekte ergänzt werden. Weiterhin wird die Frage nach einer Beeinflussbarkeit aktueller und zukünftiger Parameter, beispielsweise durch chronische Erkrankungen, geklärt werden müssen.

## 7. Zusammenfassung

Das Multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung, die durch eine autonome Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen verursacht ist. Eine mögliche Therapieoption besteht in dem Immunmodulator Lenalidomid, welcher in Europa in Kombination mit Dexamethason zur Rezidivtherapie von bereits vortherapierten Patienten zugelassen ist.

Um den höchsten Remissionsstatus, die stringente komplette Remission (sCR), und somit die beste Prognose zu erreichen, wird unter anderem ein im Referenzbereich liegender Quotient der Freien Leichtketten (beteiligte / nicht-beteiligte Kette) gefordert.

Die Zielsetzung der vorliegenden Dissertation war es, den Einfluss von Patienten mit polyklonaler Aktivierung unter Lenalidomid-Therapie im progressionsfreien- und Gesamtüberleben aufzuzeigen. Als „polyklonale Aktivierung“ definierten wir dabei einen Anstieg der involvierten und der nicht-involvierten Kette oberhalb des Referenzbereiches bei normwertigem Quotienten. Die zugrundeliegende Hypothese war dabei, dass eine Stimulation des Immunsystems durch Lenalidomid eine verbesserte Krankheitskontrolle über Myelom-Zellen bedingt.

Analysiert wurden die Daten von insgesamt 61 Patienten mit einem Multiplen Myelom, die von 2006 bis 2013 in der Poliklinik für Stammzelltransplantation behandelt wurden.

Für das untersuchte Kollektiv konnte gezeigt werden, dass ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben bei Auftreten einer polyklonalen Aktivierung besteht. Das Mortalitätsrisiko von Patienten ohne polyklonale Aktivierung war signifikant erhöht. Der beschriebene Überlebensvorteil konnte dabei bevorzugt für Patienten unter Rezidivtherapie aufgezeigt werden, jedoch lies sich auch bei Erhaltungstherapie-Patienten mit PA ein positiver Trend erkennen.

Der Vergleich mit der aktuellen Literatur zeigte dabei im Bezug auf die prognostische Relevanz einer FLK-Erhöhung differente Ergebnisse.

Zukünftig sollten daher zur Übertragung der Ergebnisse auf die Grundgesamtheit Studien mit größeren, repräsentativeren Kollektiven durchgeführt werden.

## 8. Anhang

Tabelle 1: Patientencharakteristika gesamt

Anzahl der Patienten	n = 61
Patientengeschlecht	
männlich	n = 42 (68,9%)
weiblich	n = 19 (31,1%)
Medianes Alter	61,00 Jahre (range 39-77)
Myelom-Subtyp	
IgG-κ-Myelom	n = 24 (39,3%)
IgA-κ-Myelom	n = 7 (11,5%)
IgA- λ-Myelom	n = 7 (11,5%)
IgG-λ-Myelom	n = 12 (19,7%)
κ - Leichtketten-Myelom	n = 4 (6,6%)
λ -Leichtketten-Myelom	n = 4 (6,6%)
IgM-λ-Myelom	n = 1 (1,6%)
Keine Angabe	n = 2 (3,2%)
Stadium bei Diagnose	
IA	n = 9 (14,8%)
II	n = 7 (11,5%)
A	n = 2
III	n = 41 (67,2%)
IIIA	n = 31
IIIB	n = 6
Keine Angabe	n = 4 (6,5%)
Zytogenetik	
Risikogenotyp	n = 34 (55,7%)
Nichtrisikogenotyp	n = 16 (26,3%)
Keine Angabe	n = 11 (18,0%)
Anzahl der Vortherapien	
Keine	n = 9 (14,8%)
1 Rezidiv	n = 25 (41,0%)
2 Rezidive	n = 16 (26,2%)

3 Rezidive	n = 8 (13,1%)
4 Rezidive	n = 3 (4,9%)
Transplantation	
autolog	n = 59 (96,7%)
allogen	n = 48 (78,7%)
Matching	
Match	n = 38 (79,2%)
Mismatch	n = 10 (20,8%)
Melphalan-Gabe	
Ja	n = 58 (95,1%)
Nein	n = 3 (4,9%)
Art der Therapie	
Rezidivtherapie	n = 33 (54,1%)
Erhaltungstherapie	n = 28 (45,9%)
Mediane Therapiedauer	14 Monate (range 1,94-69,09)
Mediane Dosis	15mg
Dexamethason	
Ja	n = 43 (70,5%)
Nein	n = 18 (29,5%)
Polyklonale aktivierung	
Ja	n = 23 (37,7 %)
Nein	n = 38 (62,3%)
Polyklonale Aktivierung	
Gesamt	n = 23
Rezidivtherapie	n = 13 (56,5%)
Erhaltungstherapie	n = 10 (43,5%)
Remission unter Therapie	
CR	n = 18 (29,5%)
PR	n = 27 (44,3%)
Minor Response	n = 2 (3,3%)
SD	n = 4 (6,6%)
PD	n = 4 (6,6%)
Keine Angabe	n = 6 (9,7%)
Rezidiv / Progress	

Ja	n = 38 (62,3%)
Nein	n = 23 (37,7%)
Mediane Beobachtungszeit	40,9 Monate (range 1,97-70,1)

**Tabelle 2: Patientencharakteristika Erhaltungstherapie**

Anzahl der Patienten	n = 28 (45,9%)
Patientengeschlecht	
Männlich	n = 17 (60,7%)
Weiblich	n = 11 (39,3%)
Myelom-Subtypen	
IgG-κ-Myelom	n = 10 (35,7%)
IgA-κ-Myelom	n = 5 (17,9%)
IgA- λ-Myelom	n = 0
IgG-λ-Myelom	n = 4 (14,3%)
κ - Leichtketten-Myelom	n = 3 (10,7%)
λ -Leichtketten-Myelom	n = 3 (10,7%)
IgM-λ-Myelom	n = 1 (3,5%)
Keine Angaben	n = 2 (7,2%)
S&D-Stadium bei Diagnose	
IA	n = 3 (10,7%)
II	n = 3 (10,7%)
IIA	n = 1
III	n = 20 (71,4%)
IIIA	n = 14
IIIB	n = 2
Keine Angabe	n = 2 (7,1%)
Zytogenetik	
Risikogenotyp	n = 16 (57,1%)
Nichtrisikogenotyp	n = 7 (25,0%)
Keine Angaben	n = 5 (17,9%)
Anzahl der Vortherapien	
Keine	n = 9 (32,1%)

1 Rezidiv	n = 10 (35,7%)
2 Rezidive	n = 5 (17,9%)
3 Rezidive	n = 3 (10,7%)
4 Rezidive	n = 1 (3,6%)
Transplantation	
autolog	n = 27 (96,4%)
allogen	n = 22 (79,2%)
Matching	
Match	n = 18 (81,8%)
Mismatch	n = 4 (18,2%)
Keine Angaben	n = 0
Melphalan-Gabe	
Ja	n = 26 (93,6%)
Nein	n = 2 (6,4%)
Mediane Therapiedauer	17,46 Monate (range 3,0-69,09)
Mediane Dosis	10mg
Dexamethason	
Ja	n = 15 (54,0%)
Nein	n = 13 (46,0%)
Polyklonale Aktivierung	
Ja	n = 10 (35,7%)
Nein	n = 18 (64,3%)
Remissions-Status	
CR	n = 12 (43,1%)
PR	n = 11 (39,3%)
MR	n = 0
SD	n = 0
PD	n = 3 (10,7%)
Keine Angaben	n = 2 (7,1%)
Rezidiv / Progress	
Ja	n = 16 (57,1%)
Nein	n = 12 (42,9%)

**Tabelle 3: Patientencharakteristika Rezidivtherapie**

Anzahl der Patienten	n = 33 (54,1%)
Patientengeschlecht	
Männlich	n = 25 (75,8%)
Weiblich	n = 8 (24,2%)
Myelom-Subtypen	
IgG-κ-Myelom	n = 14 (42,4%)
IgA-κ-Myelom	n = 2 (6,2%)
IgA- λ-Myelom	n = 7 (21,2%)
IgG-λ-Myelom	n = 8 (24,2%)
κ - Leichtketten-Myelom	n = 1 (3,0%)
λ -Leichtketten-Myelom	n = 1 (3,0%)
IgM-λ-Myelom	n = 0
Keine Angaben	n = 0
S&D-Stadium bei Diagnose	
IA	n = 6 (18,3%)
II	n = 4 (12,2%)
IIA	n = 1
III	n = 21 (63,4%)
IIIA	n = 17
IIIB	n = 4
Keine Angabe	n = 2 (6,1%)
Zytogenetik	
Risikogenotyp	n = 18 (54,5%)
Nichtrisikogenotyp	n = 9 (27,3%)
Keine Angaben	n = 6 (18,2%)
Anzahl der Vortherapien	
Keine	0
1 Rezidiv	n = 15 (45,5%)
2 Rezidive	n = 11 (33,3%)
3 Rezidive	n = 5 (15,1%)
4 Rezidive	n = 2 (6,1%)
Transplantation	

autolog	n = 32 (97,0%)
allogen	n = 26 (78,8%)
Matching	
Match	n = 20 (77,0%)
Mismatch	n = 6 (23,0%)
Keine Angaben	n = 0
Melphalan-Gabe	
Ja	n = 32 (100%)
Nein	n = 0
Mediane Therapiedauer	10,97 Monate (range 1,9-63,05)
Mediane Dosis	15 mg
Dexamethason	
Ja	n = 28 (84,8%)
Nein	n = 5 (15,2%)
Polyklonale Aktivierung	
Ja	n = 13 (39,4%)
Nein	n = 20 (60,6%)
Remissions-Status	
CR	n = 6 (18,2%)
PR	n = 16 (48,5%)
MR	n = 2 (6,1%)
SD	n = 4 (12,1%)
PD	n = 1 (3,0%)
Keine Angaben	n = 4 (12,1%)
Rezidiv / Progress	
Ja	n = 22 (66,7%)
Nein	n = 11 (33,3%)

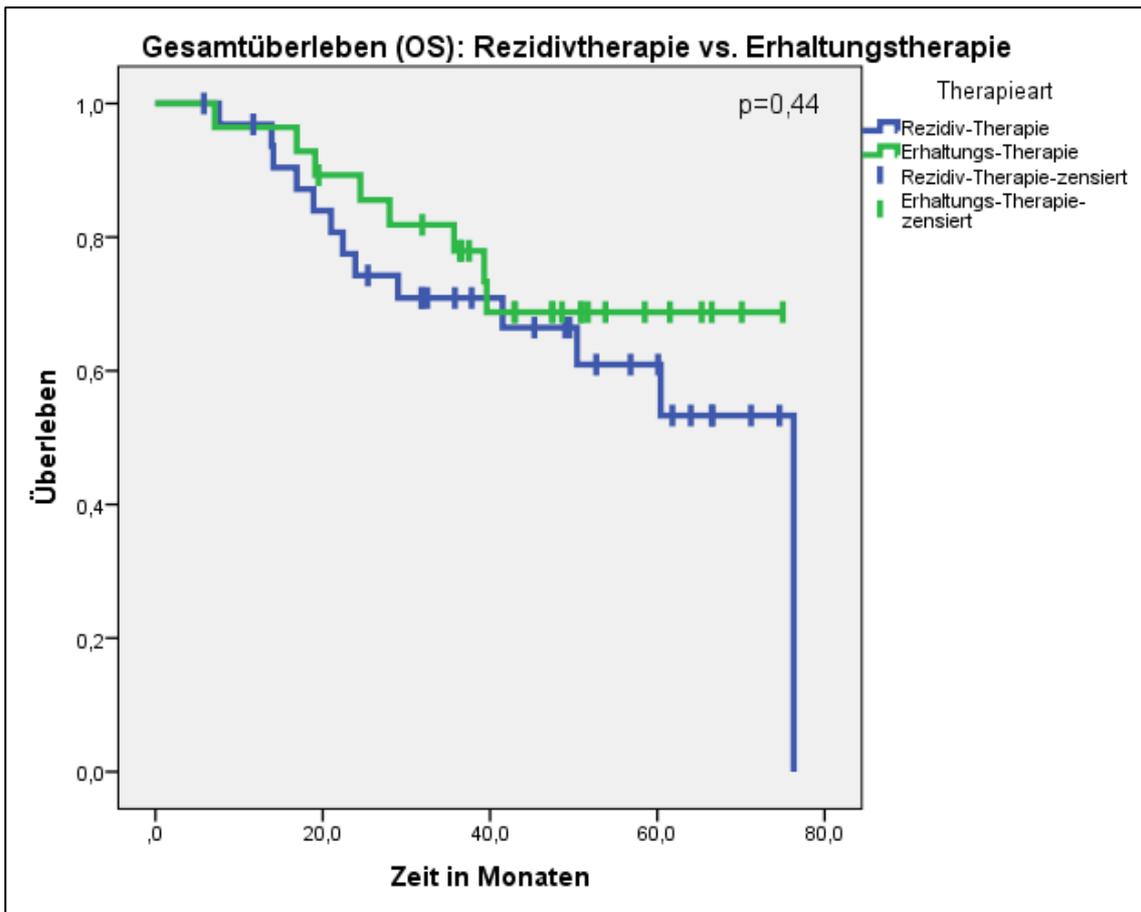


Abbildung 26: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie vs. Erhaltungstherapie

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,596	1	,440

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Therapieart.

Abbildung 27: Log-Rank-Test Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie vs. Erhaltungstherapie

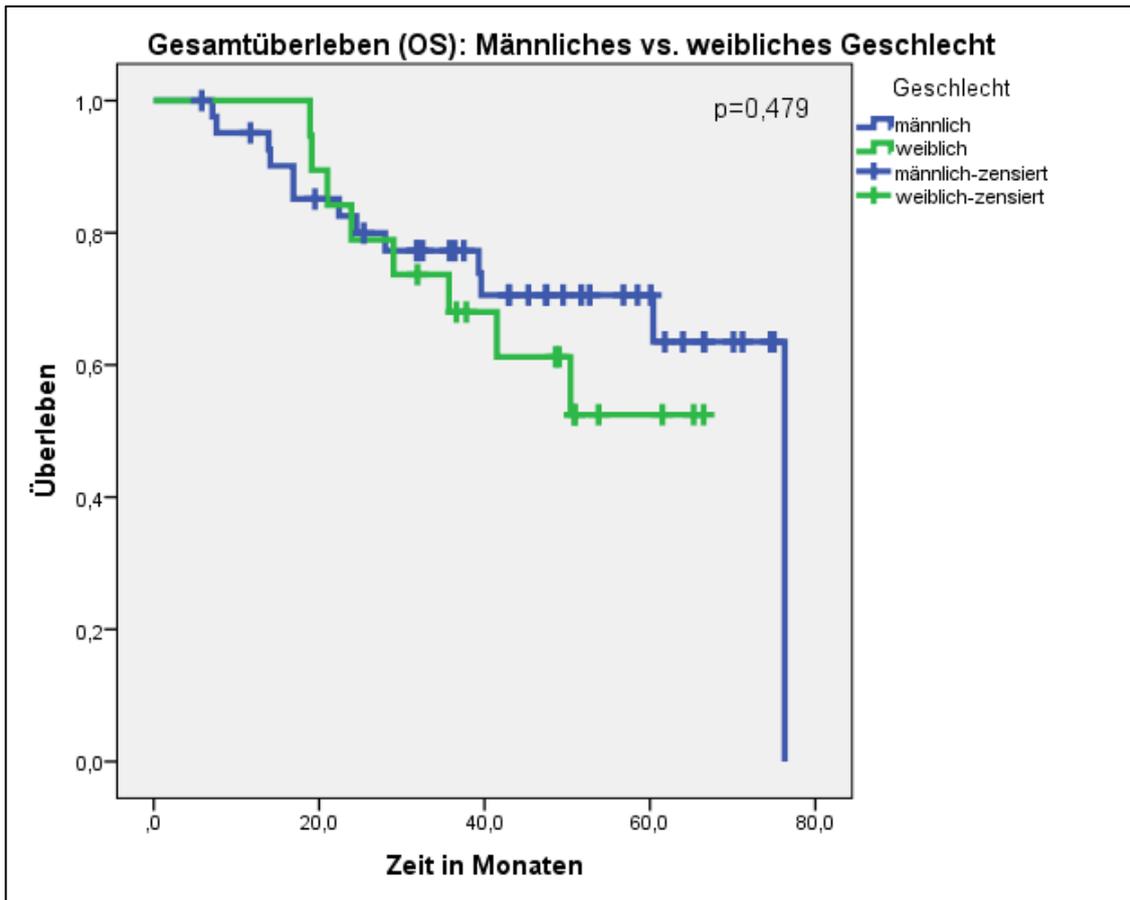


Abbildung 28: Gesamtüberleben (OS): Männliches vs. weibliches Geschlecht

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,501	1	,479

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Geschlecht.

Abbildung 29: Log-Rang Gesamtüberleben (OS): Männliches vs. weibliches Geschlecht

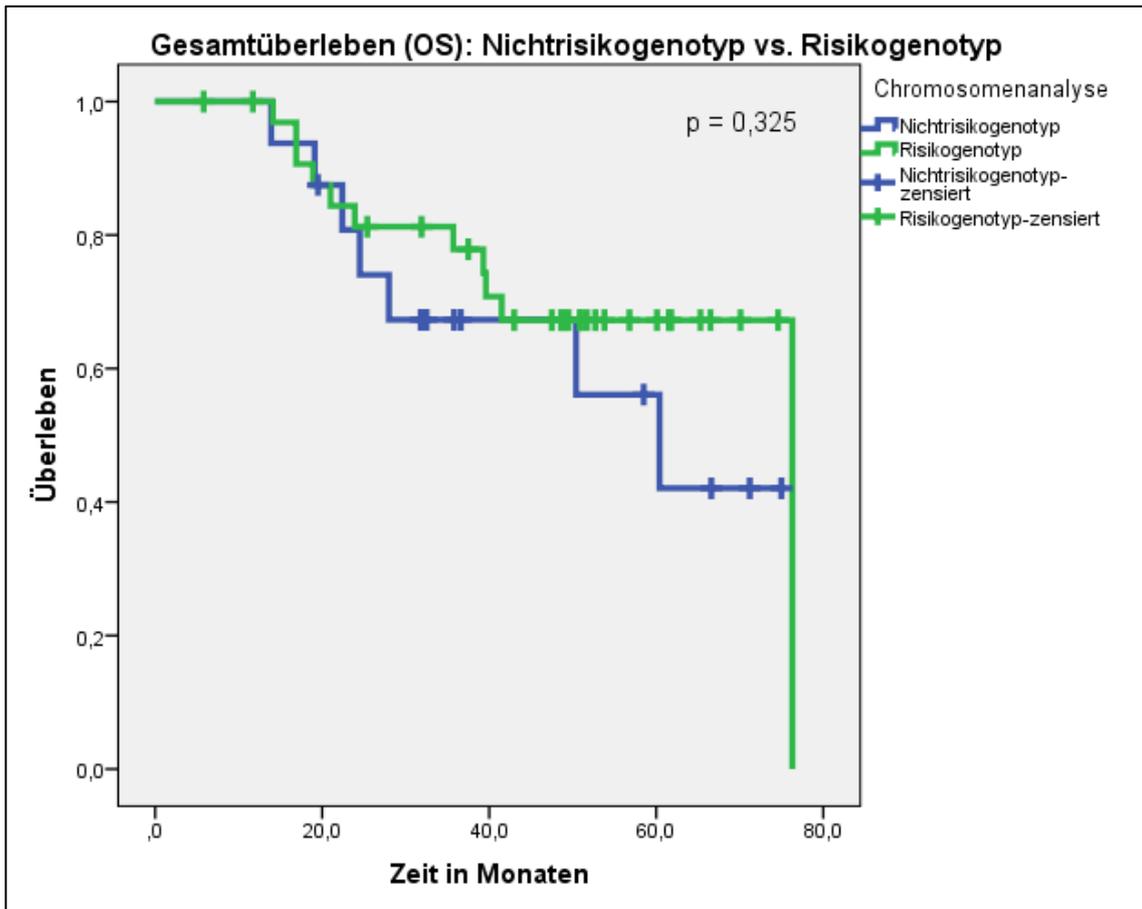


Abbildung 30: Gesamtüberleben (OS): Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,969	1	,325

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Chromosomenanalyse.

Abbildung 31: Log-Rang Gesamtüberleben (OS): Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp

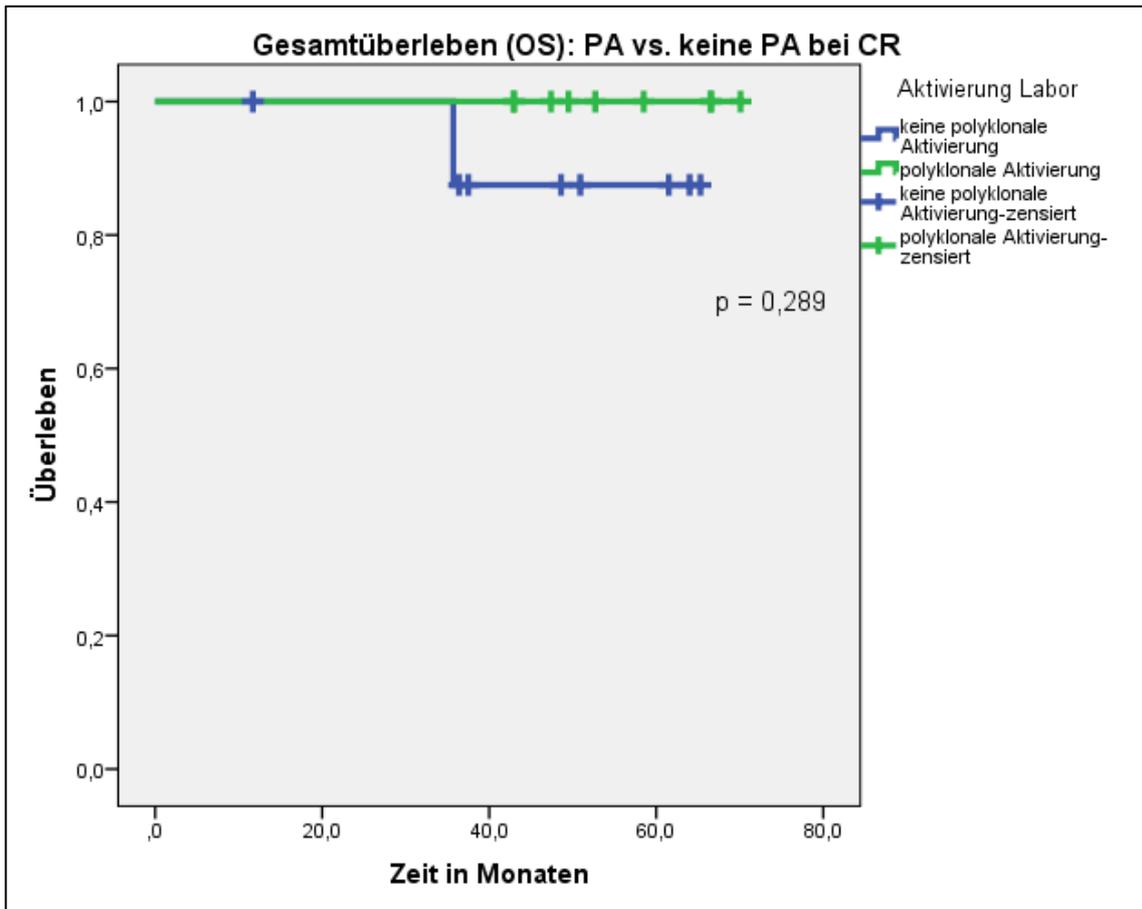


Abbildung 32: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei CR

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,125	1	,289

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

Abbildung 33: Log-Rank Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei CR

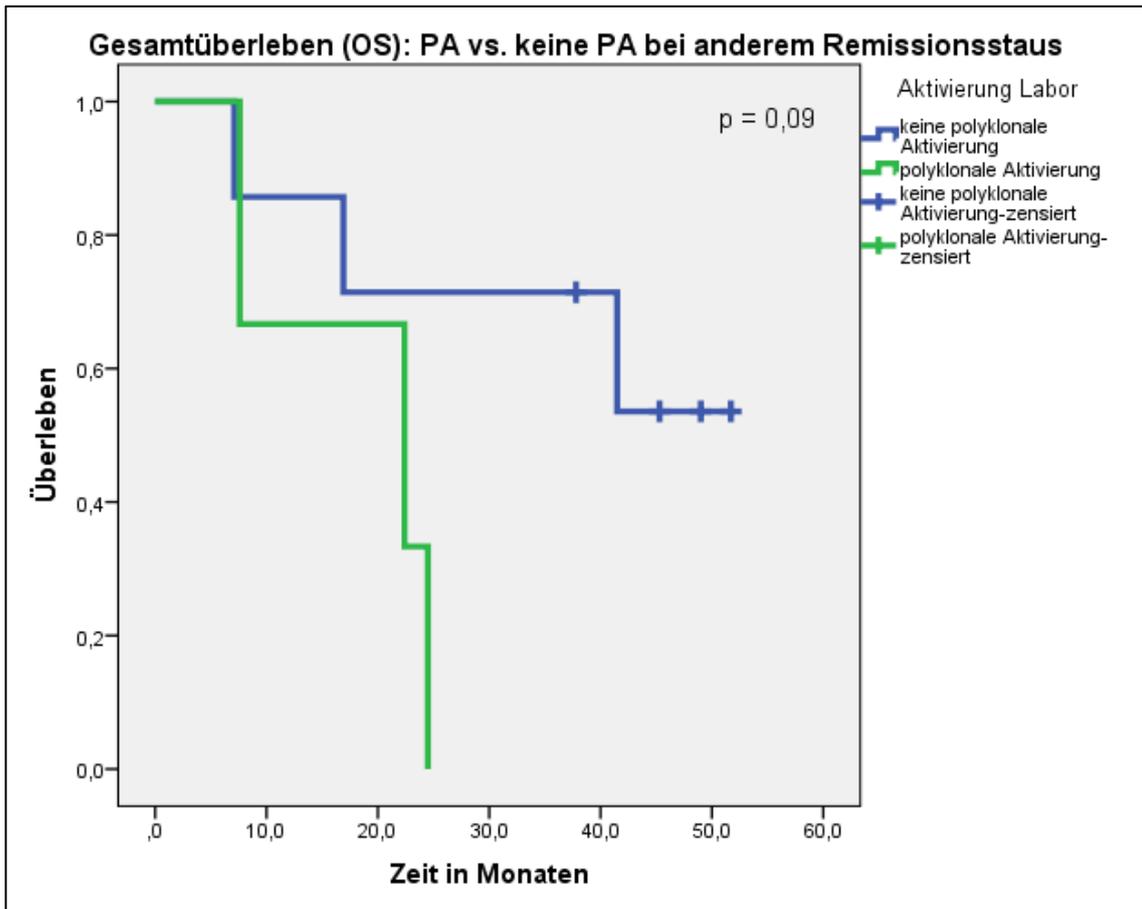
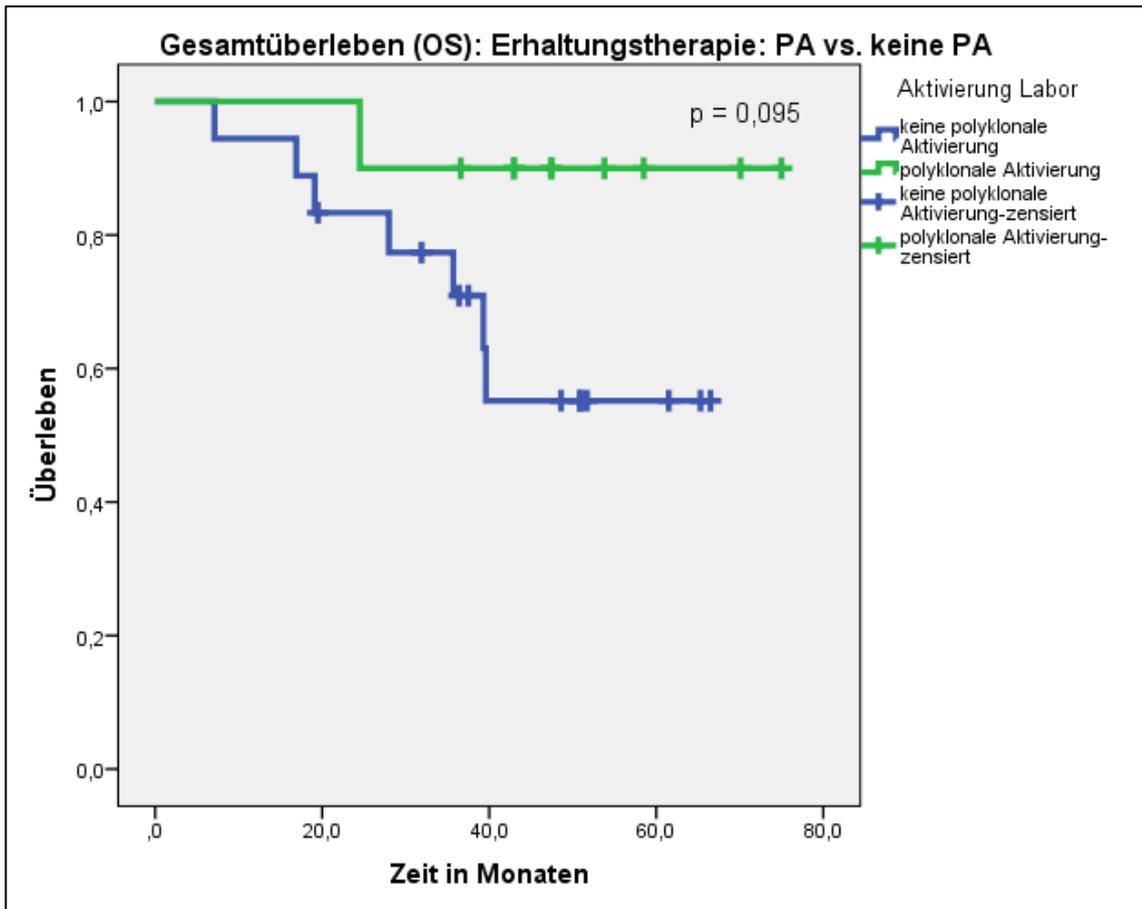


Abbildung 34: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei anderem Remissionsstatus

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,877	1	,090

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

Abbildung 35: Log-Rank Gesamtüberleben(OS): PA vs. keine PA bei anderem Remissionsstatus

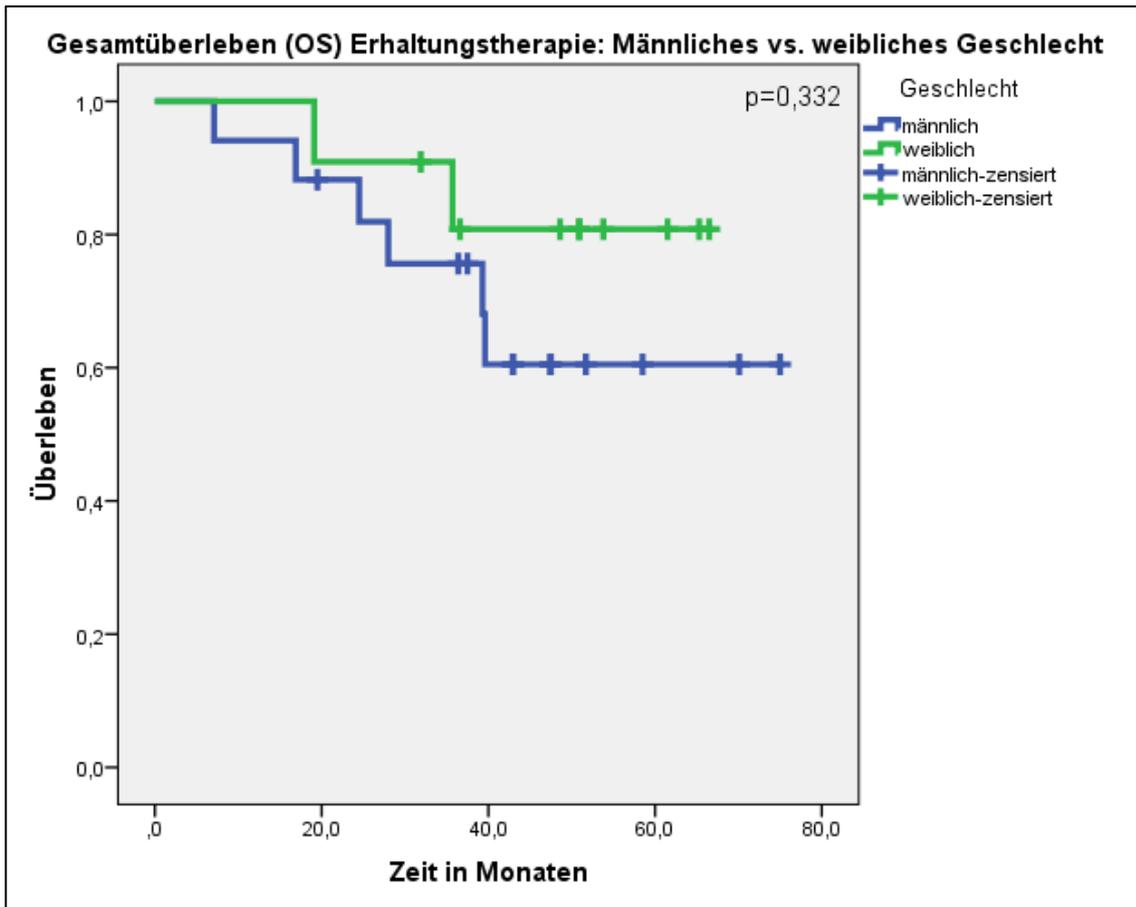


**Abbildung 36: Gesamtüberleben: Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,795	1	,095

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 37: Log-Rank Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA**

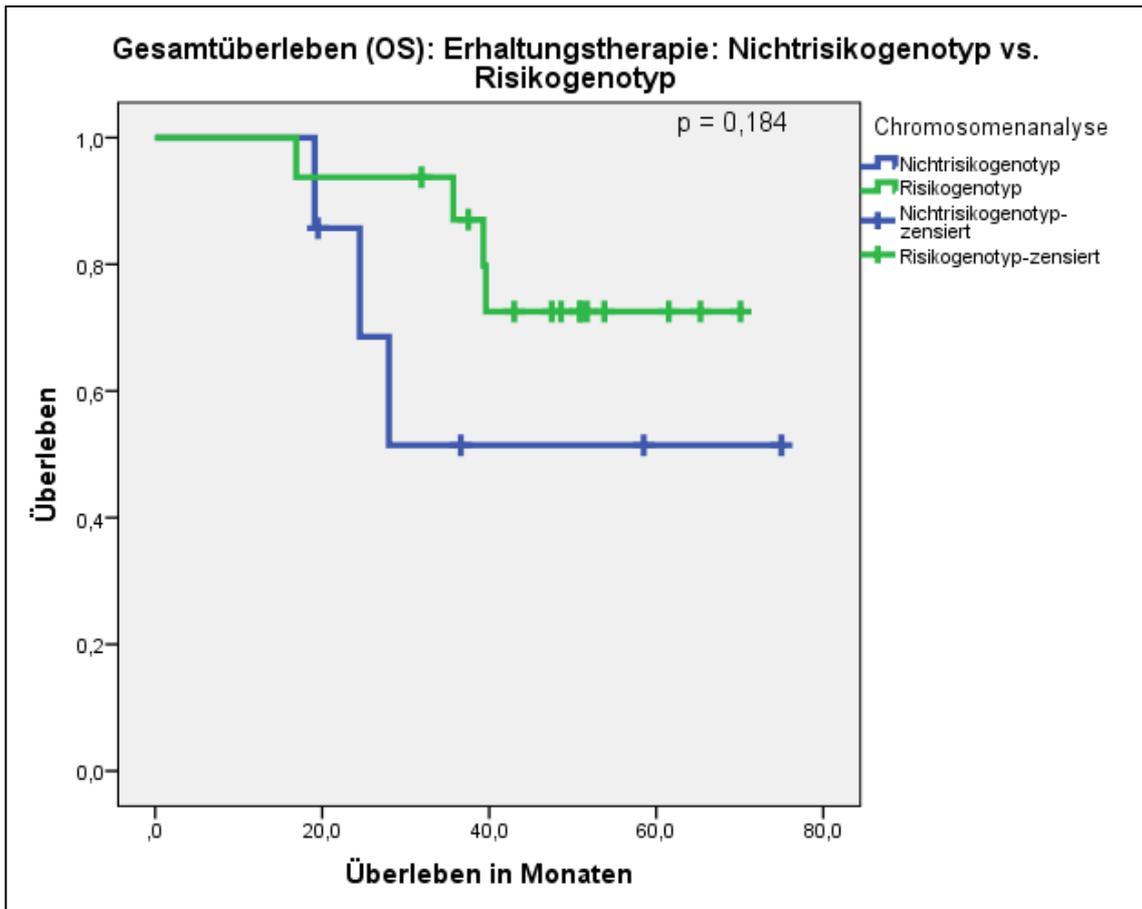


**Abbildung 38: Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,940	1	,332

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Geschlecht.

**Abbildung 39: Log-Rank Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht**



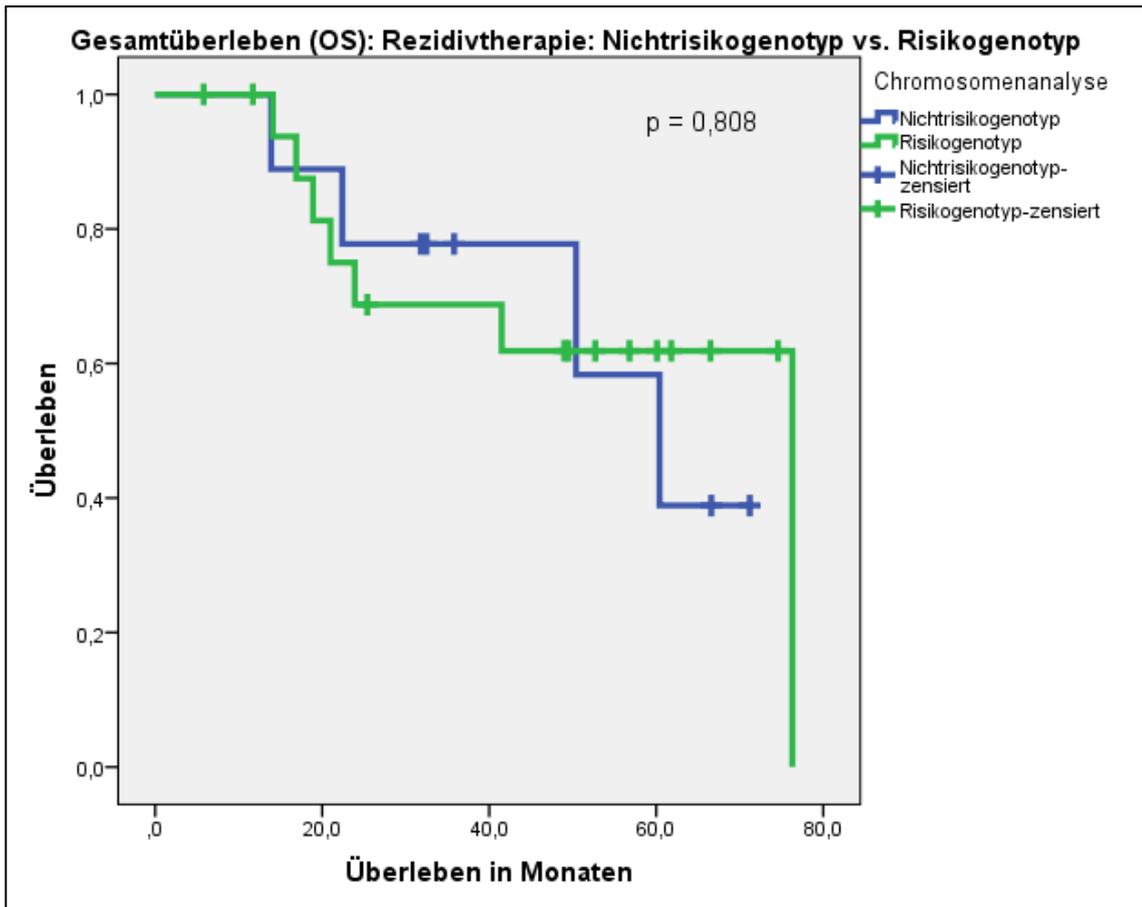
**Abbildung 40: Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp**

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,766	1	,184

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Chromosomenanalyse.

**Abbildung 41: Log-Rank Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp**



**Abbildung 42: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,059	1	,808

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Chromosomenanalyse.

**Abbildung 43: Log-Rang Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp**

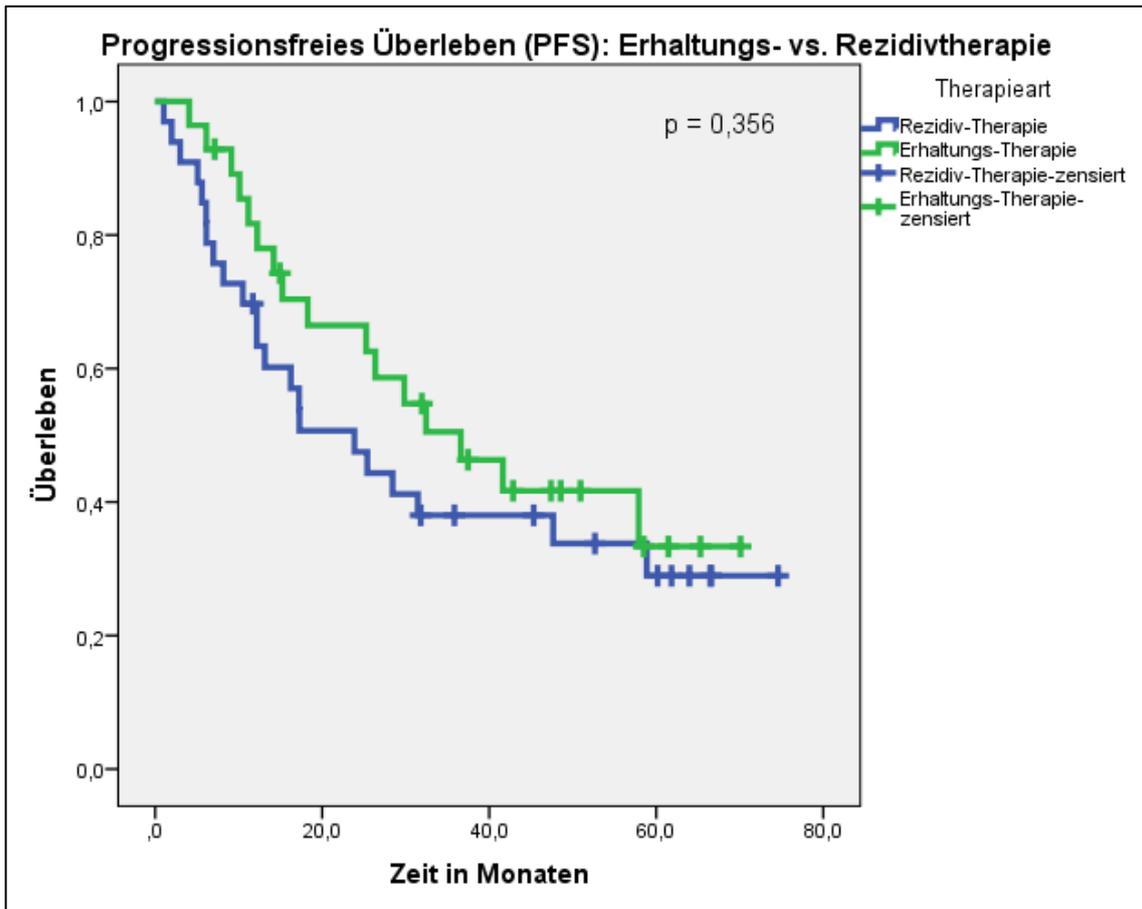


Abbildung 44: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie vs. Rezidivtherapie

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,850	1	,356

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Therapieart.

Abbildung 45: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie vs. Rezidivtherapie

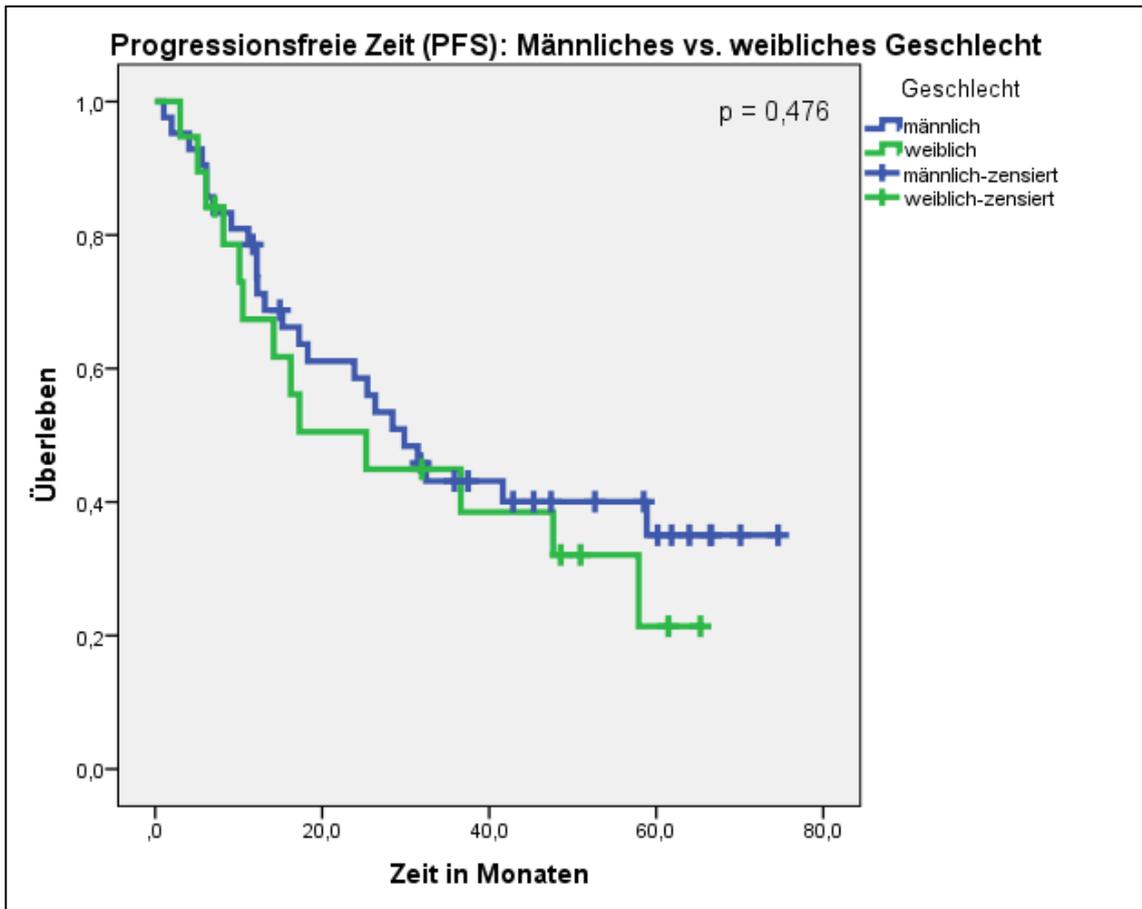


Abbildung 46: Progressionsfreies Überleben (PFS): Männliches vs. weibliches Geschlecht

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,507	1	,476

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Geschlecht.

Abbildung 47: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Männliches vs. weibliches Geschlecht

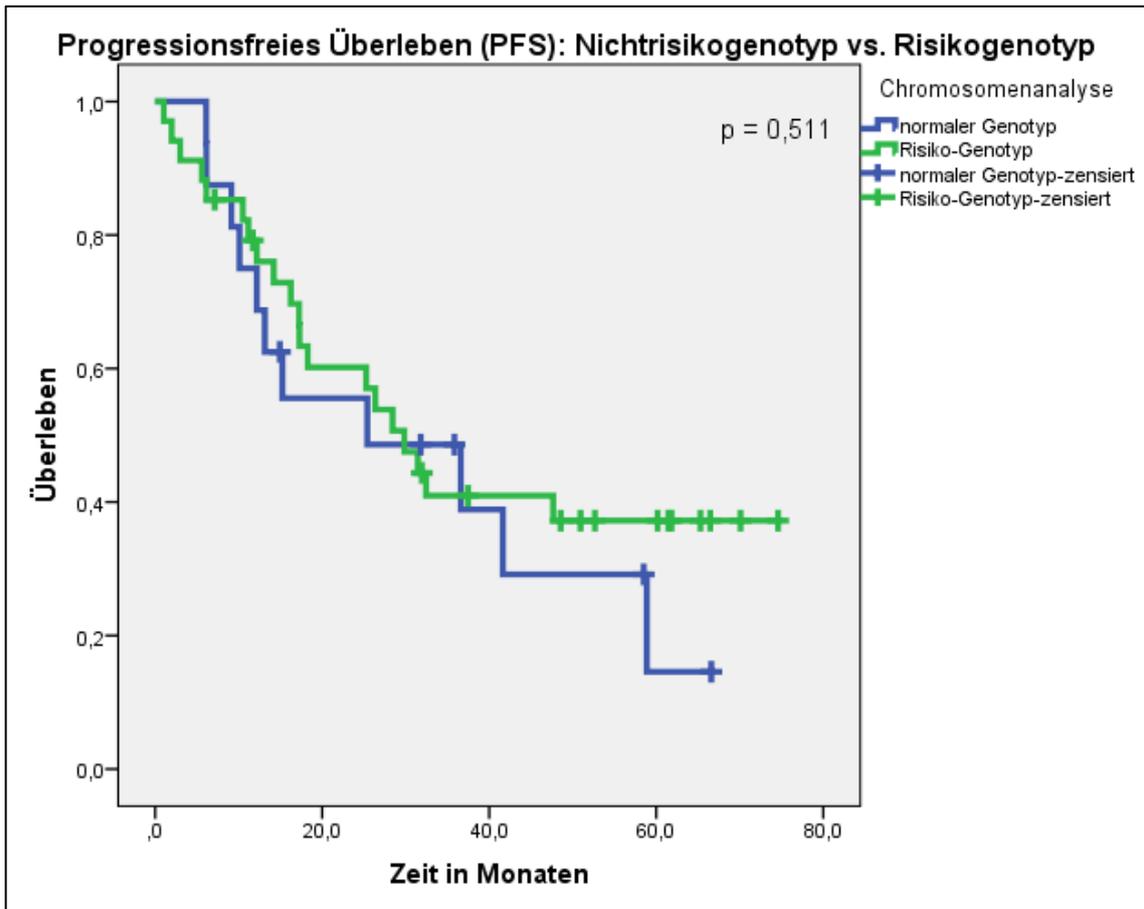
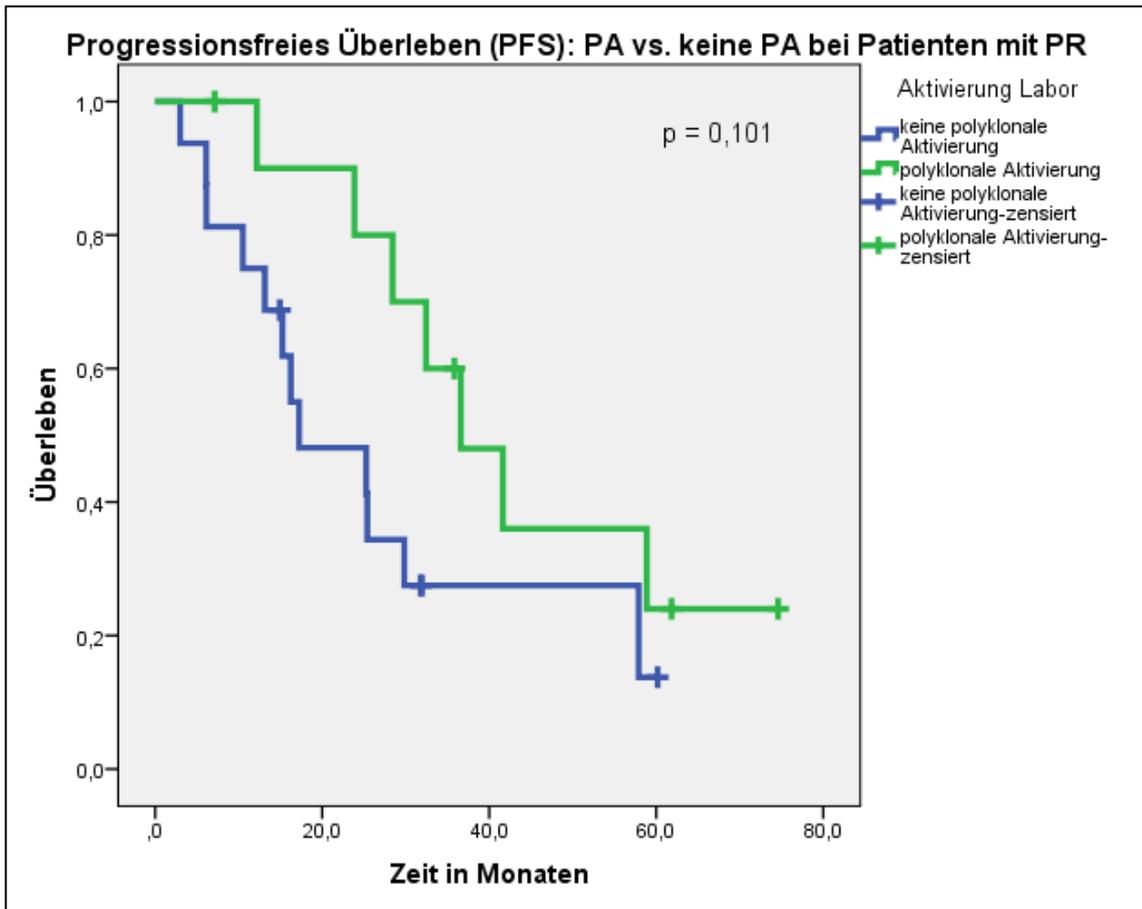


Abbildung 48: Progressionsfreies Überleben (PFS): Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,432	1	,511

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Chromosomenanalyse.

Abbildung 49: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp



**Abbildung 50: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit PR**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,691	1	,101

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 51: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit PR**

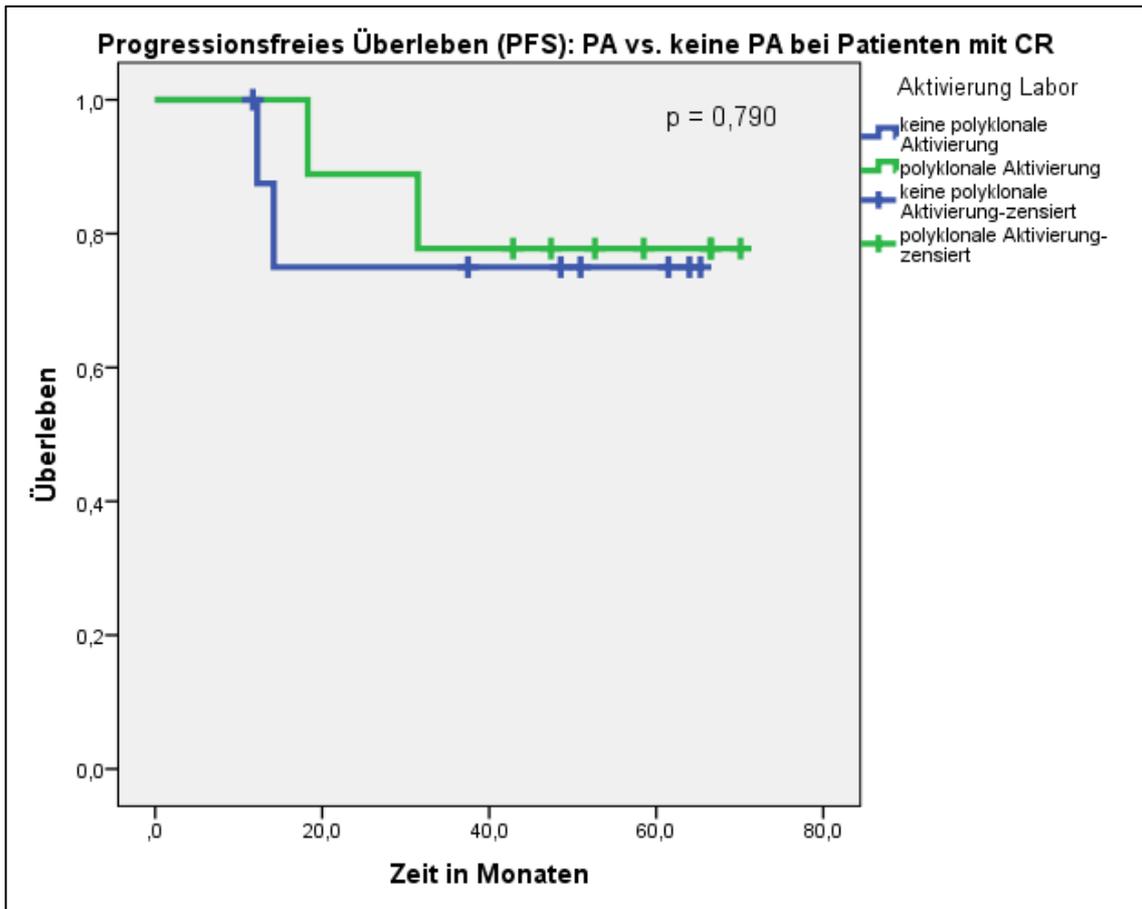
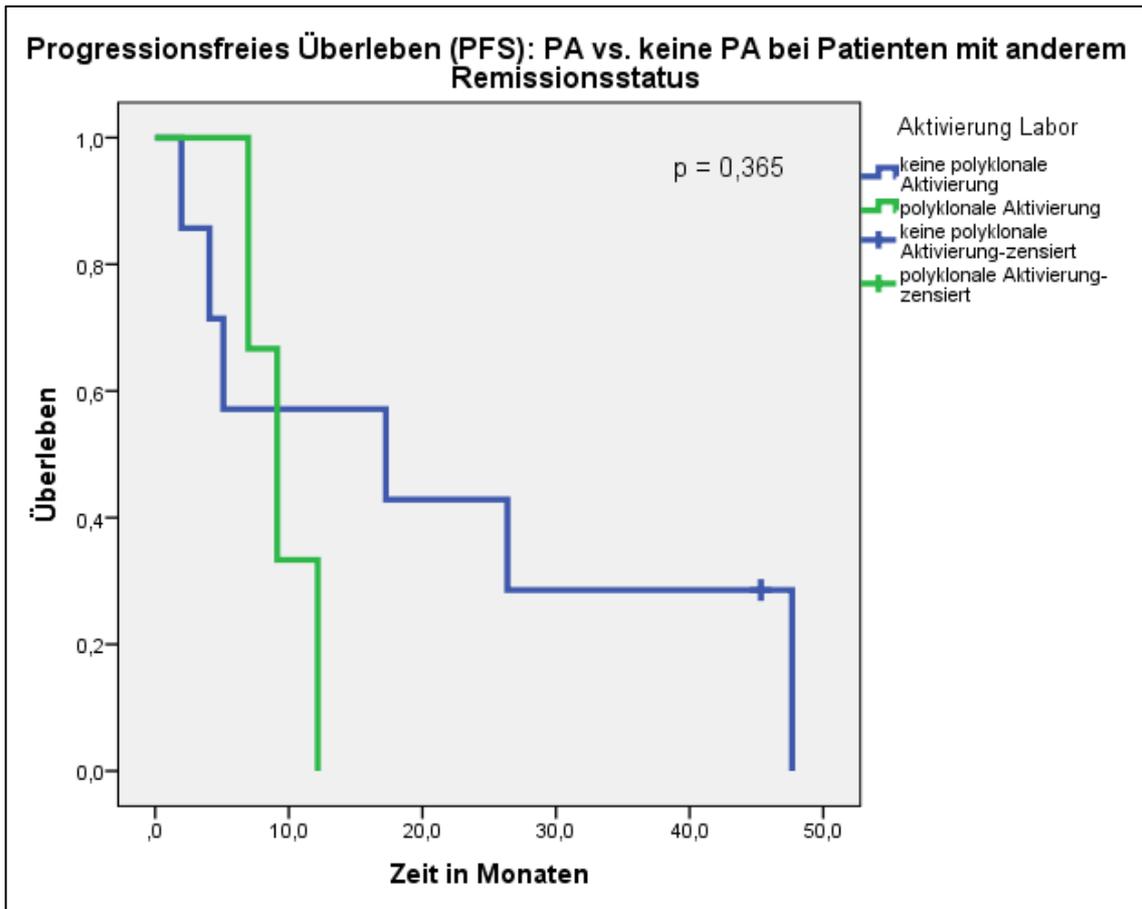


Abbildung 52: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit CR

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,071	1	,790

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

Abbildung 53: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit CR



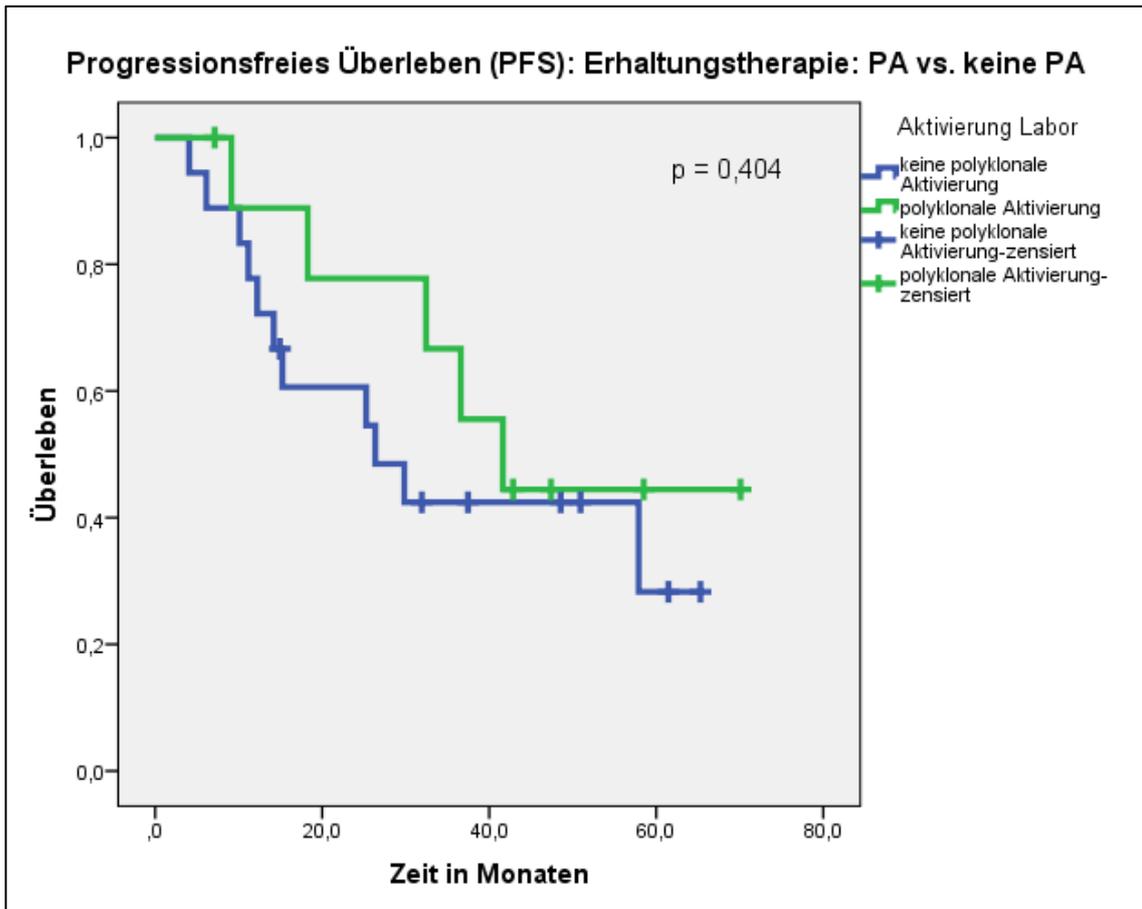
**Abbildung 54: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit anderem Remissionsstatus**

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,820	1	,365

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 55: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit anderem Remissionsstatus**



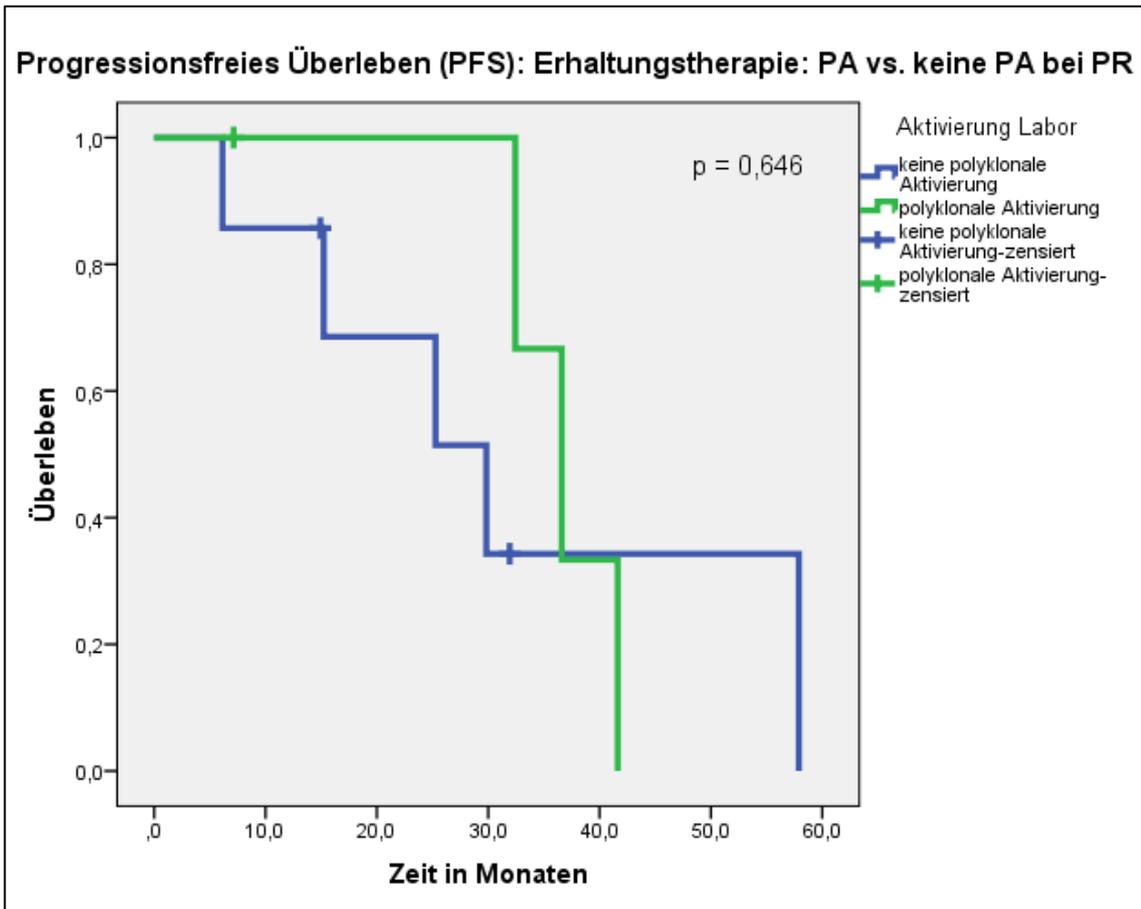
**Abbildung 56: Progressionsfreies Überleben (PFS) : Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA**

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,697	1	,404

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 57: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA**

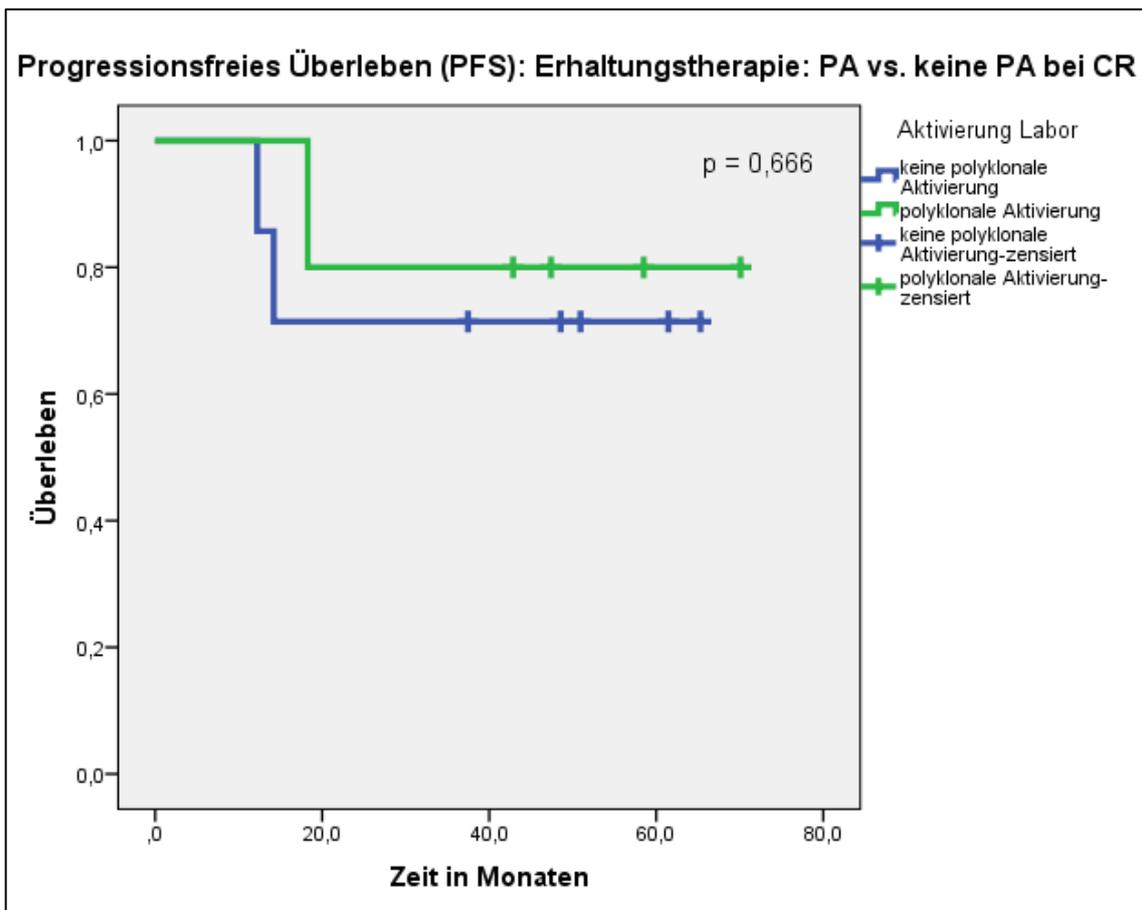


**Abbildung 58: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA bei PR**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,210	1	,646

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 59: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA bei PR**



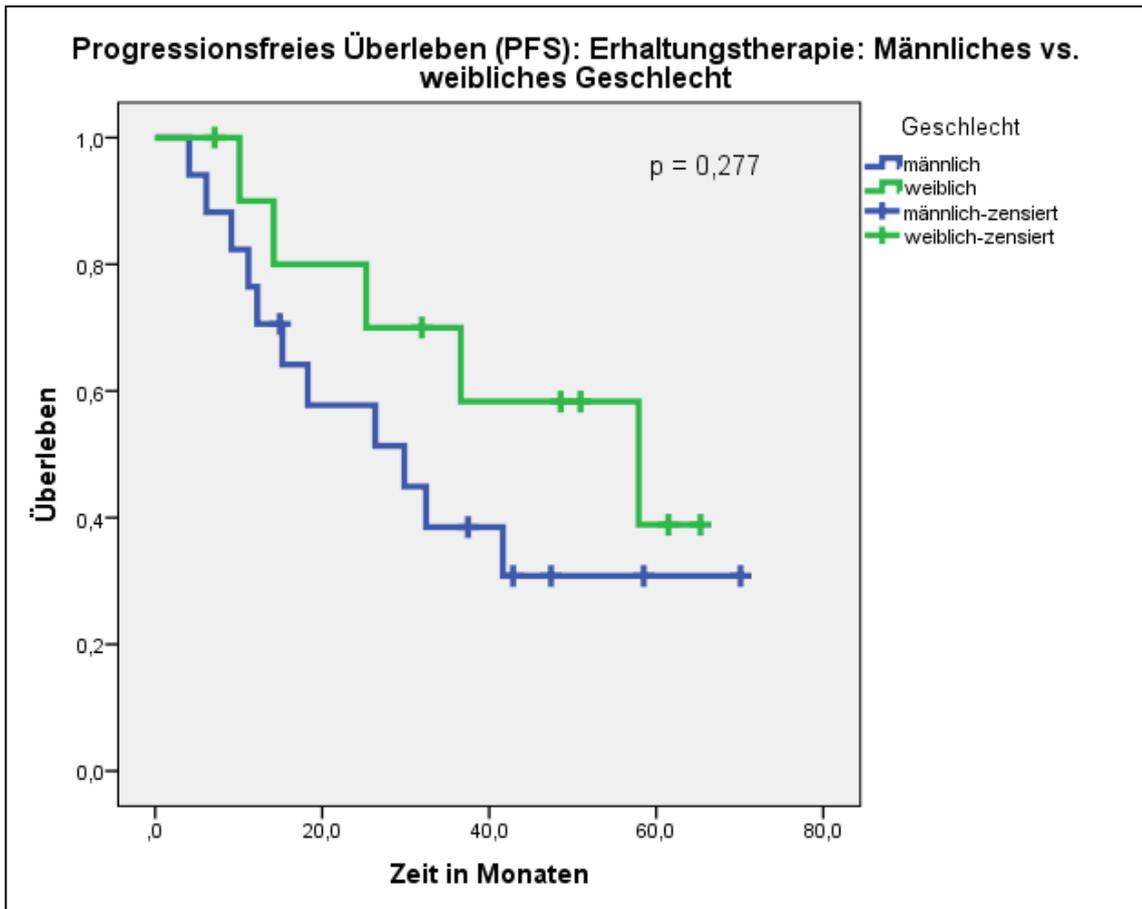
**Abbildung 60: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA bei CR**

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,186	1	,666

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 61: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA bei CR**

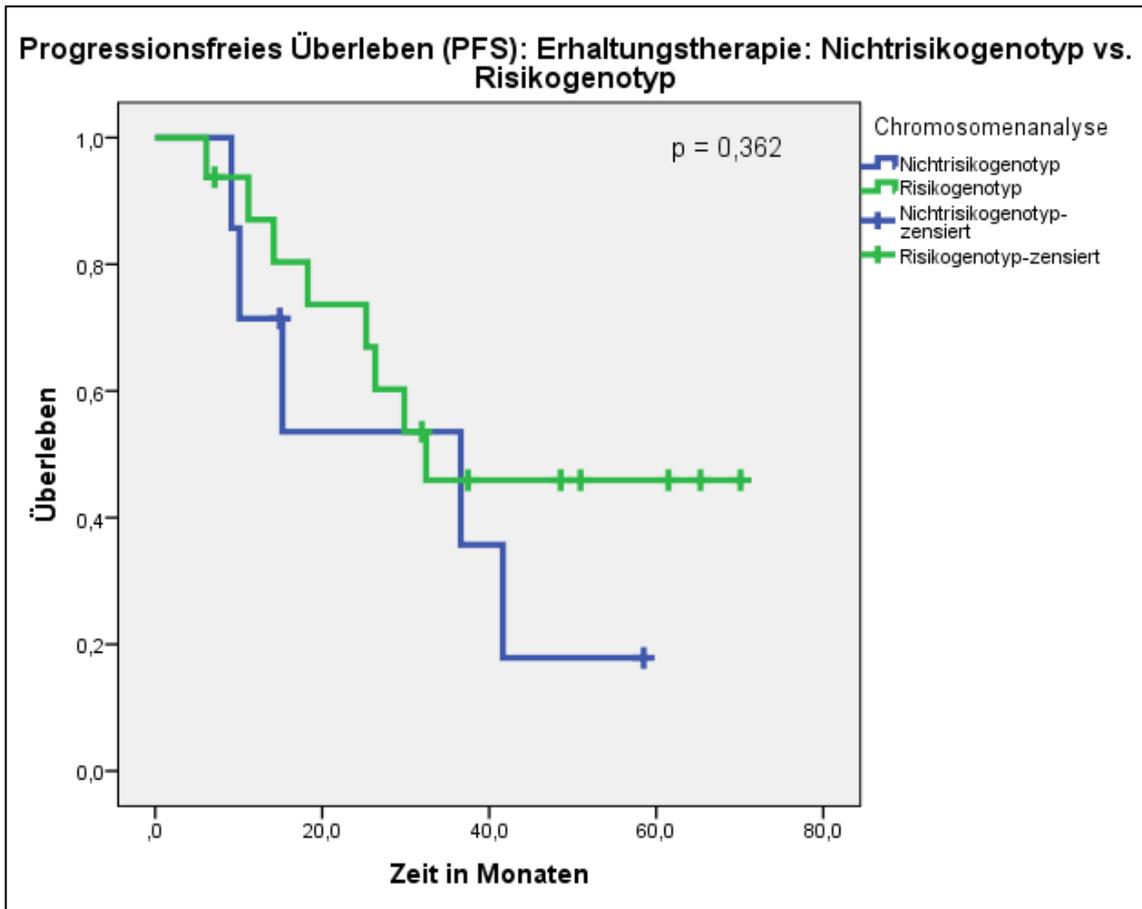


**Abbildung 62: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,179	1	,277

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Chromosomenanalyse.

**Abbildung 63: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht**



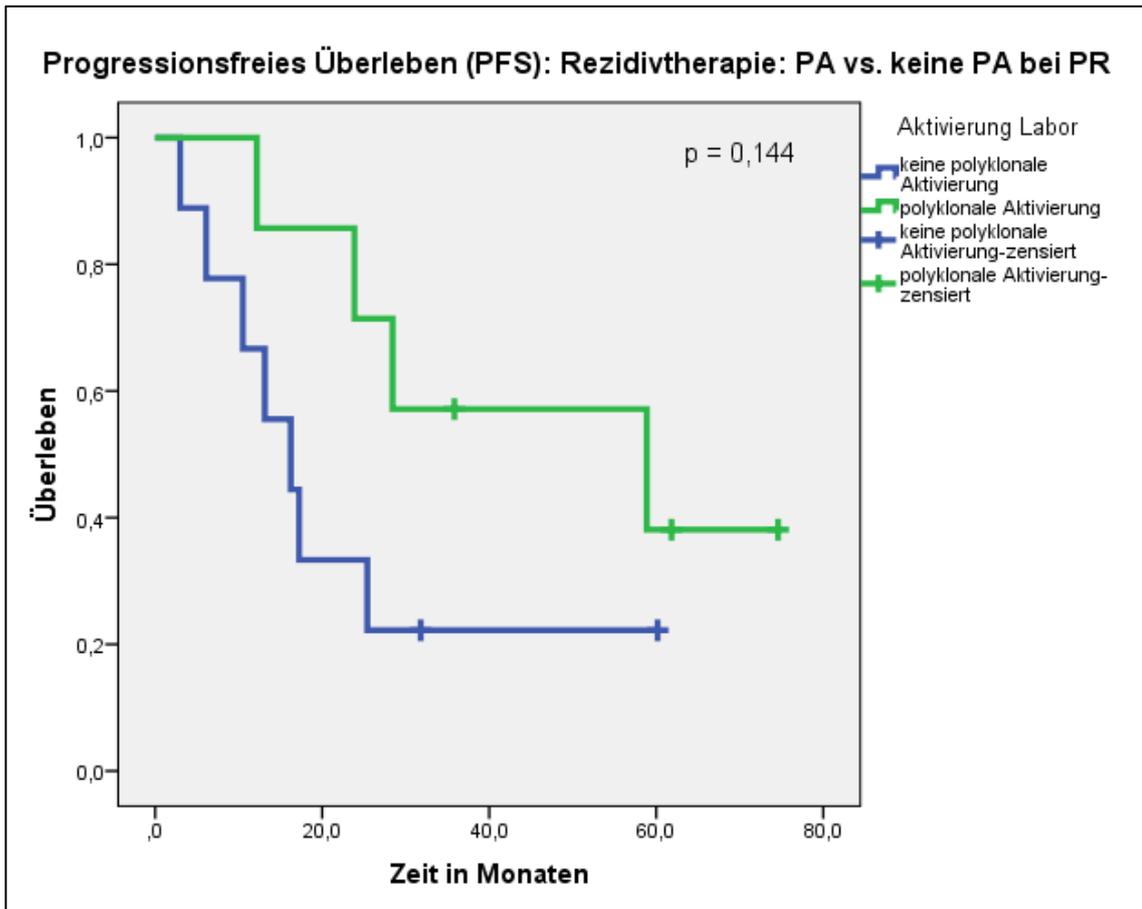
**Abbildung 64: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp**

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,831	1	,362

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Chromosomenanalyse.

**Abbildung 65: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp**

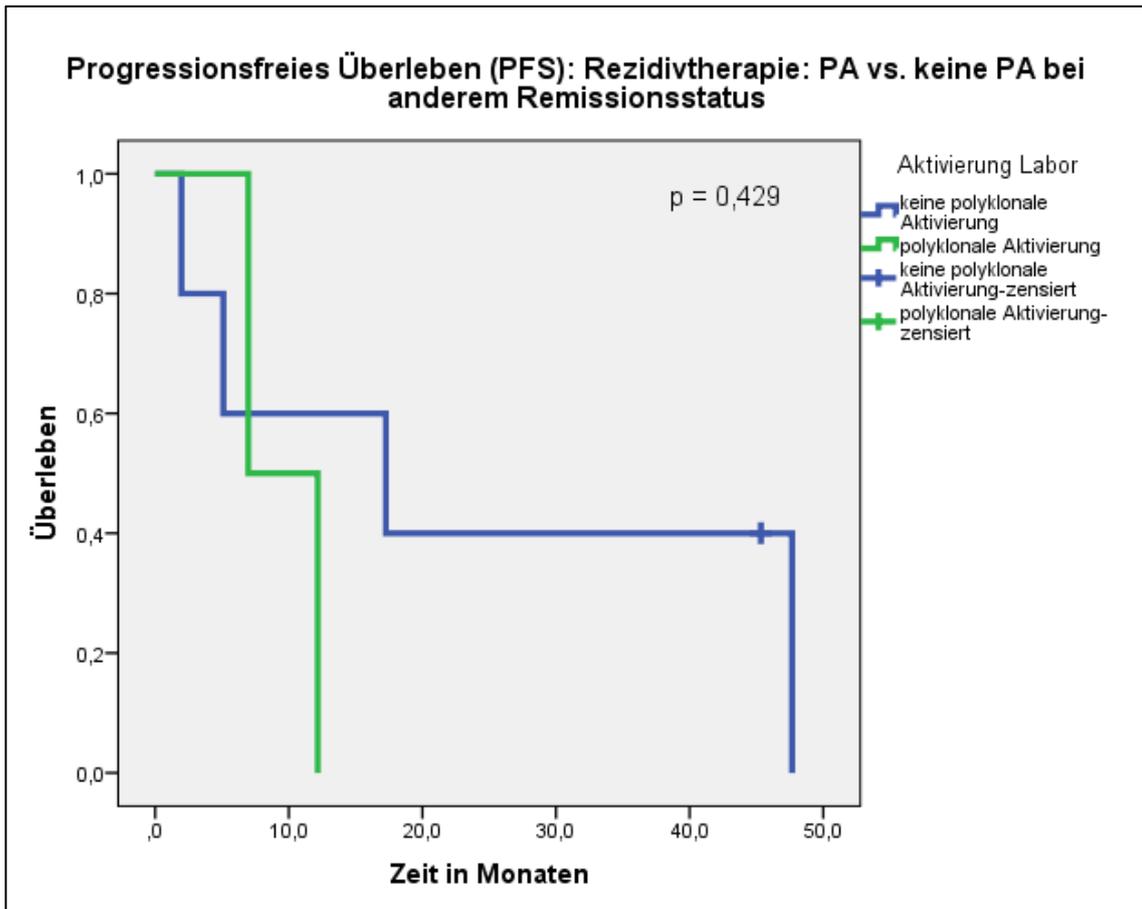


**Abbildung 66: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA bei PR**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,130	1	,144

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 67: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA bei PR**

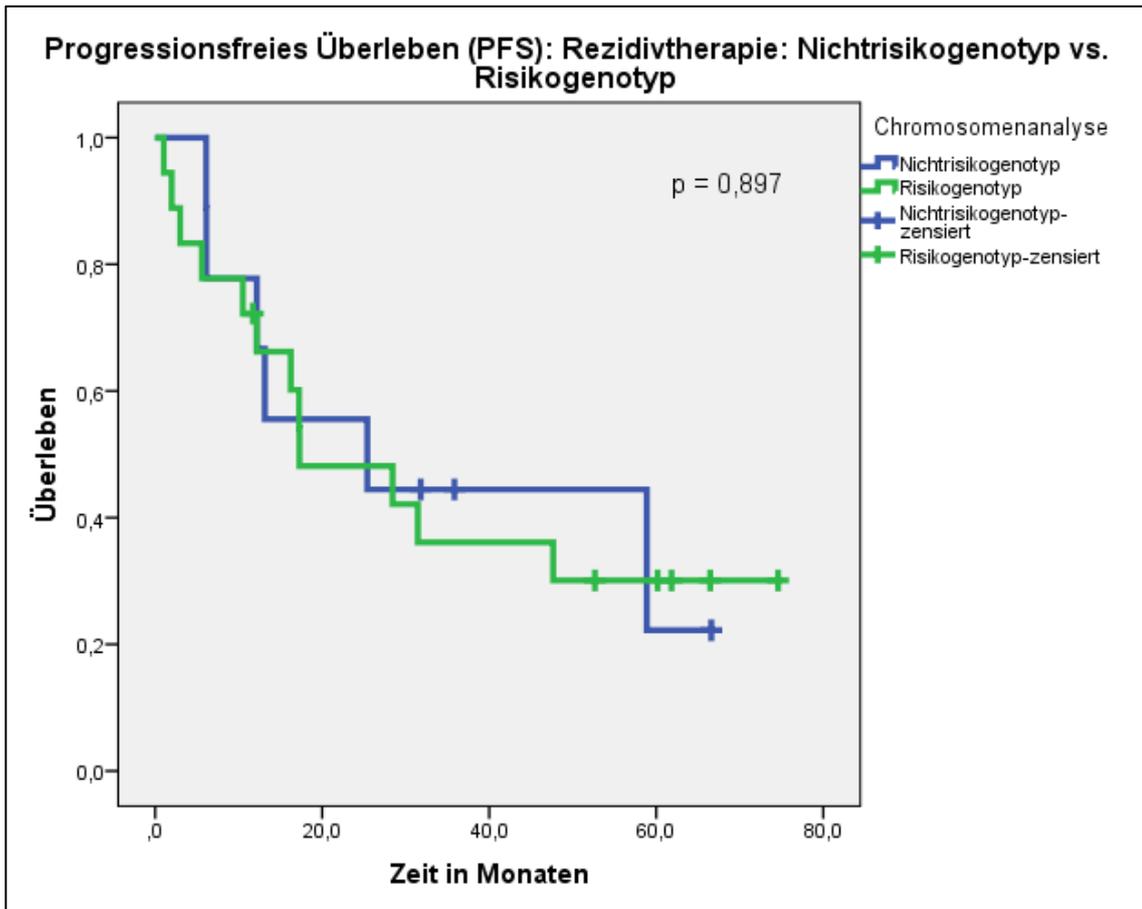


**Abbildung 68: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA bei anderem Remissionsstatus**

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,626	1	,429

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Aktivierung Labor.

**Abbildung 69: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA bei anderem Remissionsstatus**



**Abbildung 70: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp**

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,017	1	,897

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für verschiedene Stufen von Chromosomenanalyse.

**Abbildung 71: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp**

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika gesamt.....	86
Tabelle 2: Patientencharakteristika Erhaltungstherapie .....	88
Tabelle 3: Patientencharakteristika Rezidivtherapie.....	90

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosekriterien des Mutiplen Myeloms nach der IMWG [28]..	15
Abbildung 2: Stadieneinteilung nach Durie&Salmon [6] .....	19
Abbildung 3: Internationales Staging-System [36].....	20
Abbildung 4: Response-Kriterien der IMWG von 2013.....	27
Abbildung 5: Strukturformel/Molekülbild Revlimid [63] .....	31
Abbildung 6: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA.....	52
Abbildung 7: Log-Rang: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA.....	52
Abbildung 8: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei PR.....	54
Abbildung 9: Log-Rang: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei PR .....	54
Abbildung 10: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA.....	57
Abbildung 11: Log-Rang: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA.....	57
Abbildung 12: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht.....	58
Abbildung 13: Log-Rang: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht .....	58
Abbildung 14: Cox-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Sterberisiko (n=61).....	60
Abbildung 15: Cox-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Sterberisiko bei Patienten unter Erhaltungstherapie (n=28).....	60
Abbildung 16: Cox-Regressionsanalyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Sterberisiko bei Patienten unter Rezidivtherapie (n=33).....	61
Abbildung 17: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA .....	62

Abbildung 18: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA .....	63
Abbildung 19: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA .....	67
Abbildung 20: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA.....	67
Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht .....	69
Abbildung 22: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht .....	69
Abbildung 23: COX-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Progress/Rezidiv-Risiko (n=61)...	71
Abbildung 24: Cox-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Progress-/Rezidivrisiko bei Patienten unter Erhaltungstherapie (n=28) .....	71
Abbildung 25: Cox-Regressions-Analyse: Einfluss der PA, des Geschlechts und des Genotypens auf das Progress-/Rezidiv-Risiko bei Patienten unter Rezidivtherapie (n=33).....	72
Abbildung 26: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie vs. Erhaltungstherapie .....	92
Abbildung 27: Log-Rank-Rest Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie vs. Erhaltungstherapie .....	92
Abbildung 28: Gesamtüberleben (OS): Männliches vs. weibliches Geschlecht	93
Abbildung 29: Log-Rang Gesamtüberleben (OS): Männliches vs. weibliches Geschlecht .....	93
Abbildung 30: Gesamtüberleben (OS): Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp ..	94
Abbildung 31: Log-Rang Gesamtüberleben (OS): Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....	94
Abbildung 32: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei CR.....	95
Abbildung 33: Log-Rank Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei CR .....	95
Abbildung 34: Gesamtüberleben (OS): PA vs. keine PA bei anderem Remissionsstatus .....	96
Abbildung 35: Log-Rank Gesamtüberleben(OS): PA vs. keine PA bei anderem Remissionsstatus .....	96

Abbildung 36: Gesamtüberleben: Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA .....	97
Abbildung 37: Log-Rank Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA .....	97
Abbildung 38: Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht.....	98
Abbildung 39: Log-Rank Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht .....	98
Abbildung 40: Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp .....	99
Abbildung 41: Log-Rank Gesamtüberleben (OS): Erhaltungstherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....	99
Abbildung 42: Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....	100
Abbildung 43: Log-Rang Gesamtüberleben (OS): Rezidivtherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....	100
Abbildung 44: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungs- vs. Rezidivtherapie.....	101
Abbildung 45: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungs- vs. Rezidivtherapie.....	101
Abbildung 46: Progressionsfreies Überleben (PFS): Männliches vs. weibliches Geschlecht .....	102
Abbildung 47: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Männliches vs. weibliches Geschlecht.....	102
Abbildung 48: Progressionsfreies Überleben (PFS): Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....	103
Abbildung 49: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....	103
Abbildung 50: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit PR .....	104
Abbildung 51: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit PR.....	104
Abbildung 52: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit CR .....	105

Abbildung 53: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit CR .....	105
Abbildung 54: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit anderem Remissionsstatus .....	106
Abbildung 55: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): PA vs. keine PA bei Patienten mit anderem Remissionsstatus .....	106
Abbildung 56: Progressionsfreies Überleben (PFS) : Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA .....	107
Abbildung 57: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA .....	107
Abbildung 58: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA bei PR .....	108
Abbildung 59: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA bei PR.....	108
Abbildung 60: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA bei CR.....	109
Abbildung 61: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: PA vs. keine PA bei CR .....	109
Abbildung 62: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht.....	110
Abbildung 63: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: Männliches vs. weibliches Geschlecht.....	110
Abbildung 64: Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....	111
Abbildung 65: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Erhaltungstherapie: Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....	111
Abbildung 66: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA bei PR .....	112
Abbildung 67: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA bei PR.....	112
Abbildung 68: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA bei anderem Remissionsstatus.....	113
Abbildung 69: Log-Rank Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie: PA vs. keine PA bei anderem Remissionsstatus .....	113

Abbildung 70: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie:  
    Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....114

Abbildung 71: Log-Rank: Progressionsfreies Überleben (PFS): Rezidivtherapie:  
    Nichtrisikogenotyp vs. Risikogenotyp.....114

# 11. Abkürzungsverzeichnis

MM	Multiples Myelom
AMG	asymptomatische monoklonale Gammopathie
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Ursache
AMM / SMM	asymptomatisches Multiples Myelom
AML	akute myeloische Leukämie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M
IgA	Immunglobulin der Klasse A
IgE	Immunglobulin der Klasse E
IgD	Immunglobulin der Klasse D
PA	polyklonale Aktivierung
FLK	freie Leichtketten
OS	overall survival; Gesamtüberleben
PFS	progression free survival, progressionsfreies Überleben
sCR	stringente komplette Remission
CR	komplette Remission
VGPR	very-good-partial-remission
PR	partielle Remission
SD	stable disease
MR	minor response bei rezidierten, refraktären Myelomerkrankungen
RB	Referenzbereich
ISS	International Staging System
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
CT	Computer-Tomographie
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
IL-1	Interleukin 1

IL-6	Interleukin-6
IL-12	Interleukin-12
IGF-1	Insulin-like Growth-Factor-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
SDF-1 $\alpha$	Stroma cell derived Growth Factor 1 $\alpha$
OPG	Osteoprotegerin
DKK1	Dickkopf1
C <sub>max</sub>	Maximalkonzentration
AUC	Konzentrations-Zeit-Kurve
NHL	Non-Hodgin-Lymphom

## 12. Literaturverzeichnis

- [1] B. G. M. Durie, J.-L. Harousseau, J. S. Miguel, J. Bladé, B. Barlogie, K. Anderson, M. Gertz, M. Dimopoulos, J. Westin, P. Sonneveld, H. Ludwig, G. Gahrton, M. Beksac, J. Crowley, A. Belch, M. Boccadaro, M. Cavo, I. Turesson, D. Joshua, D. Vesole, R. Kyle, R. Alexanian, G. Tricot, M. Attal, G. Merlini, R. Powles, P. Richardson, K. Shimizu, P. Tosi, G. Morgan, and S. V Rajkumar, "International uniform response criteria for multiple myeloma.," *Leukemia*, vol. 20, no. 9, pp. 1467–73, Sep. 2006.
- [2] International Myeloma Working Group, "International Myeloma Working Group ( IMWG ) Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma," 2006.
- [3] G. P. Mead, H. D. Carr-Smith, M. T. Drayson, G. J. Morgan, J. a Child, and a R. Bradwell, "Serum free light chains for monitoring multiple myeloma.," *Br. J. Haematol.*, vol. 126, no. 3, pp. 348–54, Aug. 2004.
- [4] S. Gentili, N. Shah, M. Offidani, L. Corvatta, S. Lonial, and A. K. Nooka, "Normalization of Serum Free Light Chain Ratio after autologous stem cell transplantation in Multiple Myeloma as a major criteria response," *Hematology reports*, pp. 24–25, 2015.
- [5] M. Alhaj Moustafa, S. Rajkumar, A. Dispenzieri, M. Gertz, M. Lacy, F. Buadi, Y. Hwa, D. Dingli, P. Kapoor, S. Hayman, J. Lust, R. Kyle, and S. Kumar, "Utility of serum free light chain measurements in multiple myeloma patients not achieving complete response to therapy," 2015.
- [6] M. Kortuem, H. Einsele, C. Driesen, E. Gunsilius, H. Ludwig, N. Kroeger, M. Kropff, P. Liebisch, R. Naumann, D. Peest, C. Taverna, B. Woermann, and H. Goldschmidt, *Multipler Myelom - Leitlinie - Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*, vol. 101, no. 13. 2013, pp. 1–30.
- [7] Orphanet, "Lenalidomide," 2015. [Online]. Available: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=75737](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=75737); letzter Zugriff: 27.01.2016
- [8] European medicines agency, "Revlimid - Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit," 2012.
- [9] Celegene, "Fachinformationen Revlimid," 2012. [Online]. Available: <http://www.ema.europa.eu/>. [Accessed: 13-Jan-2014]; letzter Zugriff: 12.12.2016
- [10] G. Herold, "Multipler Myelom (MM)," in *Innere Medizin*, Köln, 2012, pp. 74–78.
- [11] M. S. Raab, K. Podar, I. Breitkreutz, P. G. Richardson, and K. C. Anderson, "Multiple myeloma.," *Lancet*, vol. 374, no. 9686, pp. 324–39, Jul. 2009.
- [12] S. Z. Usmani, C. Heuck, A. Mitchell, J. Szymonifka, B. Nair, A. Hoering, Y. Alsayed, S. Waheed, S. Haider, A. Restrepo, F. Van Rhee, J. Crowley, and B. Barlogie, "Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents.," *Haematologica*, vol. 97, no. 11, pp. 1761–7, Nov. 2012.
- [13] G. der Robert-Koch-Institut and epidemiologischen K. in Deutschland, "Krebs in Deutschland 2009/2010," 2013.
- [14] A. Mahindra, T. Hideshima, and K. C. Anderson, "Multiple myeloma: biology of the disease.," *Blood Rev.*, vol. 24 Suppl 1, pp. S5–11, Nov. 2010.
- [15] A. Wallin and S. C. Larsson, "Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies.," *Eur. J. Cancer*, vol. 47, no. 11, pp. 1606–15, Jul. 2011.
- [16] M. V Dhodapkar, R. Sexton, S. Waheed, S. Usmani, X. Papanikolaou, B. Nair, N. Petty, J. D. Shaughnessy, A. Hoering, J. Crowley, R. Z. Orlowski, and B. Barlogie, "Clinical, genomic, and imaging predictors of myeloma progression from asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120).," *Blood*, vol. 123, no. 1, pp. 78–85, Jan. 2014.

- [17] O. Landgren, R. a Kyle, R. M. Pfeiffer, J. a Katzmann, N. E. Caporaso, R. B. Hayes, A. Dispenzieri, S. Kumar, R. J. Clark, D. Baris, R. Hoover, and S. V. Rajkumar, "Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study.," *Blood*, vol. 113, no. 22, pp. 5412–7, May 2009.
- [18] J. Bladé, L. Rosiñol, and M. T. Cibeira, "Are all myelomas preceded by MGUS?," *Blood*, vol. 113, no. 22, p. 5370, May 2009.
- [19] L. Eisele, J. Dürig, A. Hüttmann, U. Dührsen, R. Assert, B. Bokhof, R. Erbel, K. Mann, K.-H. Jöckel, and S. Moebus, "Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany.," *Ann. Hematol.*, vol. 91, no. 2, pp. 243–8, Feb. 2012.
- [20] S. V. Rajkumar, R. a Kyle, T. M. Therneau, L. J. Melton, A. R. Bradwell, R. J. Clark, D. R. Larson, M. F. Plevak, A. Dispenzieri, and J. a Katzmann, "Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance.," *Blood*, vol. 106, no. 3, pp. 812–7, Aug. 2005.
- [21] M. J. Higgins and R. Fonseca, "Genetics of multiple myeloma.," *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, vol. 18, no. 4, pp. 525–36, Jan. 2005.
- [22] R. Fonseca, P. L. Bergsagel, J. Drach, J. Shaughnessy, N. Gutierrez, a K. Stewart, G. Morgan, B. Van Ness, M. Chesi, S. Minvielle, a Neri, B. Barlogie, W. M. Kuehl, P. Liebisch, F. Davies, S. Chen-Kiang, B. G. M. Durie, R. Carrasco, O. Sezer, T. Reiman, L. Pilarski, and H. Avet-Loiseau, "International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review.," *Leukemia*, vol. 23, no. 12, pp. 2210–21, Dec. 2009.
- [23] S. V. Rajkumar, "Multiple myeloma.," *Curr. Probl. Cancer*, vol. 33, no. 1, pp. 7–64, 2009.
- [24] O. Landgren, M. S. Linet, M. L. McMaster, G. Gridley, K. Hemminki, and L. R. Goldin, "Familial characteristics of autoimmune and hematologic disorders in 8,406 multiple myeloma patients: a population-based case-control study.," *Int. J. Cancer*, vol. 118, no. 12, pp. 3095–8, Jun. 2006.
- [25] Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, and Loscalzo, "Multiples Myelom.," in *Harrisons Innere Medizin Band 1*, 17th ed., vol. 1, Berlin: Dietel, Suttrop, Zeitz, 2009, pp. 875–880.
- [26] U. Heider, "Habilitationsschrift Interaktionen von Myelomzellen mit Osteoklasten und Osteoblasten und Einfluss von Proteasominhibitoren auf den Knochenstoffwechsel bei Patienten mit multiplem Myelom," 2010.
- [27] K. Neben, "Die Rezidivtherapie von Patienten mit Multiplem Myelom," 2012, pp. 1–33.
- [28] C. C. Kariyawan, D. a Hughes, M. M. Jayatilake, and a B. Mehta, "Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis.," *QJM*, vol. 100, no. 10, pp. 635–40, Oct. 2007.
- [29] J. Laubach, P. Richardson, and K. Anderson, "Multiple myeloma.," *Annu. Rev. Med.*, vol. 62, pp. 249–64, Jan. 2011.
- [30] A. Palumbo and R. Mina, "Management of older adults with multiple myeloma.," *Blood Rev.*, vol. 27, no. 3, pp. 133–42, May 2013.
- [31] A. Palumbo, R. Mina, C. Cerrato, and F. Cavallo, "Role of consolidation/maintenance therapy in multiple myeloma.," *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.*, vol. 13 Suppl 2, no. September, pp. S349–54, Sep. 2013.
- [32] International Myeloma Working Group, "Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group.," *Br. J. Haematol.*, vol. 121, no. 5, pp. 749–752, 2003.
- [33] E. Jenner, "Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics.," *Clin. Chim. Acta.*, vol. 427, pp. 15–20, Jan. 2014.

- [34] A. P. Pehler, N. Gulbrandsen, P. Kierulf, and P. Urdal, "Quantitation of serum free light chains in combination with protein electrophoresis and clinical information for diagnosing multiple myeloma in a general hospital population.," *Clin. Chem.*, vol. 54, no. 11, pp. 1823–30, Nov. 2008.
- [35] J. a Katzmann, R. S. Abraham, A. Dispenzieri, J. a Lust, and R. a Kyle, "Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice.," *Clin. Chem.*, vol. 51, no. 5, pp. 878–81, May 2005.
- [36] K. Fechtner, J. Hillengass, S. Delorme, and C. Heiss, "Staging Monoclonal Plasma Cell Disease : Comparison of the Purpose : Methods : Results :," *Radiology*, vol. 257, no. 1, pp. 195–204, 2010.
- [37] E. Terpos, G. Morgan, M. a Dimopoulos, M. T. Drake, S. Lentzsch, N. Raje, O. Sezer, R. García-Sanz, K. Shimizu, I. Turesson, T. Reiman, A. Jurczyszyn, G. Merlini, A. Spencer, X. Leleu, M. Cavo, N. Munshi, S. V. Rajkumar, B. G. M. Durie, and G. D. Roodman, "International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 18, pp. 2347–57, Jun. 2013.
- [38] A. Bashey, L. B. To, G. Elfenbein, O. Cesar, H. M. Lazarus, P. L. Mccarthy, and G. A. Milone, "Is the International Staging System superior to the Durie Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patient undergoing autologous transplant," *Leukemia*, vol. 23, no. 8, pp. 1528–1534, 2010.
- [39] P. R. Greipp, J. San Miguel, B. G. M. Durie, J. J. Crowley, B. Barlogie, J. Bladé, M. Boccadoro, J. A. Child, H. Avet-Loiseau, J.-L. Harousseau, R. a Kyle, J. J. Lahuerta, H. Ludwig, G. Morgan, R. Powles, K. Shimizu, C. Shustik, P. Sonneveld, P. Tosi, I. Turesson, and J. Westin, "International staging system for multiple myeloma.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 15, pp. 3412–20, May 2005.
- [40] International Myeloma Foundation, "International Staging System," 2005.
- [41] S. V. Rajkumar, "Doublets, triplets, or quadruplets of novel agents in newly diagnosed myeloma?," *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, vol. 2012, pp. 354–61, Jan. 2012.
- [42] Medical Scientific Advisory Group, "Multiple Myeloma - Clinical Practice Guideline," 2012.
- [43] C. Chen, F. Baldassarre, S. Kanjeekal, J. Herst, L. Hicks, and M. Cheung, "Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline.," *Curr. Oncol.*, vol. 20, no. 2, pp. e136–49, Apr. 2013.
- [44] S. Kumar, S. Giralt, E. a Stadtmauer, J. L. Harousseau, A. Palumbo, W. Bensinger, R. L. Comenzo, S. Lentzsch, N. Munshi, R. Niesvizky, J. San Miguel, H. Ludwig, L. Bergsagel, J. Blade, S. Lonial, K. C. Anderson, P. Tosi, P. Sonneveld, O. Sezer, D. Vesole, M. Cavo, H. Einsele, P. G. Richardson, B. G. M. Durie, and S. V. Rajkumar, "Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens," *Blood*, vol. 114, no. 9, pp. 1729–35, Aug. 2009.
- [45] X. Ye, J. Huang, Q. Pan, and W. Li, "Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.," *PLoS One*, vol. 8, no. 8, p. e72635, Jan. 2013.
- [46] J. Jasiolec and A. Jakubowiak, "Current approaches to the initial treatment of symptomatic multiple myeloma," *Int. J. Hematol. ...*, vol. 2, no. 1, pp. 1–14, 2013.
- [47] S. V. Rajkumar, S. R. Hayman, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri, S. M. Geyer, B. Kabat, S. R. Zeldenrust, S. Kumar, P. R. Greipp, R. Fonseca, J. a Lust, S. J. Russell, R. a Kyle, T. E. Witzig, and M. a Gertz, "Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma.," *Blood*, vol. 106, no. 13, pp. 4050–3, Dec. 2005.
- [48] M. Merz, K. Neben, M. S. Raab, S. Sauer, G. Egerer, M. Hundemer, D. Hose, C. Kunz, C. Heiß, a D. Ho, H. Goldschmidt, and J. Hillengass, "Autologous stem cell transplantation for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents.," *Ann. Oncol.*, vol. 25, no. 1, pp. 189–95, Jan. 2014.
- [49] A. Palumbo, R. Hajek, M. Delforge, M. Kropff, M. T. Petrucci, J. Catalano, H. Gisslinger, W. Wiktor-Jędrzejczak, M. Zodelava, K. Weisel, N. Cascavilla, G. Iosava, M. Cavo, J. Kloczko, J. Bladé, M. Beksac, I. Spicka, T. Plesner, J. Radke, C. Langer, D. Ben Yehuda, A. Corso, L. Herbein, Z. Yu, J. Mei, C. Jacques,

- and M. A. Dimopoulos, "Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 19, pp. 1759–69, May 2012.
- [50] H. Ludwig, Z. Adam, E. Tóthová, R. Hajek, B. Labar, M. Egyed, I. Spicka, H. Gisslinger, J. Drach, I. Kuhn, A. Hinke, and N. Zojer, "Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma.," *Haematologica*, vol. 95, no. 9, pp. 1548–54, Oct. 2010.
- [51] I. Vande Broek and P. Jacobs, "Continuous treatment in multiple myeloma: The future?," *Transfus. Apher. Sci.*, vol. 49, no. 2, pp. 147–50, Oct. 2013.
- [52] P. L. McCarthy and T. Hahn, "Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients.," *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, vol. 2013, pp. 496–503, Jan. 2013.
- [53] P. McCarthy, "A Phase III Randomized, Double-Blind-Study of Maintenance Therapy With Lenalidomide (CC 5013) or Placebo Following Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma," no. Cc 5013.
- [54] P. L. Mccarthy, K. Owzar, D. Ph, C. C. Hofmeister, D. D. Hurd, H. Hassoun, P. G. Richardson, S. Giralt, A. Edward, D. J. Weisdorf, R. Vij, J. S. Moreb, N. Scott, K. Van Besien, T. Gentile, L. Isola, C. Jiang, E. Bennett, S. Barry, L. Bressler, D. Pharm, M. Kelly, M. Seiler, C. Rosenbaum, P. Hari, M. C. Pasquini, M. M. Horowitz, T. C. Shea, and M. Steven, "Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma," vol. 366, no. 19, pp. 1770–1781, 2013.
- [55] J. F. San Miguel, "Relapse/Refractory myeloma patient: potential treatment guidelines.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 34, pp. 5676–7, Dec. 2009.
- [56] R. Castelli, R. Gualtierotti, N. Orofino, A. Losurdo, S. Gandolfi, and M. Cugno, "Current and Emerging Treatment Options for Patients with Relapsed Myeloma.," *Clin. Med. Insights. Oncol.*, vol. 7, pp. 209–219, Jan. 2013.
- [57] B. R. Shank, V. T. Brown, and R. N. Schwartz, "Multiple myeloma maintenance therapy: A review of the pharmacologic treatment.," *J. Oncol. Pharm. Pract.*, Jan. 2014.
- [58] M. Attal, V. Lauwers-cances, G. Marit, D. Caillot, P. Moreau, T. Facon, A. M. Stoppa, C. Hulin, L. Benboubker, L. Garderet, O. Decaux, S. Leyvraz, M. Vekemans, L. Voillat, M. Michallet, B. Pegourie, C. Dumontet, M. Roussel, X. Leleu, C. Mathiot, C. Payen, and H. Avet-loiseau, "Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 19, no. 366, pp. 1782–1791, 2012.
- [59] J. F. San-Miguel, M. a Dimopoulos, E. a Stadtmauer, S. V. Rajkumar, D. Siegel, M.-L. Bravo, M. Olesnyckyj, R. D. Knight, J. B. Zeldis, J.-L. Harousseau, and D. M. Weber, "Effects of lenalidomide and dexamethasone treatment duration on survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone.," *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.*, vol. 11, no. 1, pp. 38–43, Feb. 2011.
- [60] D. M. Weber, "Solitary bone and extramedullary plasmacytoma.," Jan. 2005.
- [61] D. Dingli, R. A. . Kyle, S. V. Rajkumar, G. S. . Nowakowski, D. R. . Larson, J. P. . Bida, M. A. . Gertz, T. M. . Therneau, L. J. Melton III, A. Dispenzieri, and J. A. Katzmman, "Immunoglobulin free light chains and solitary plasmacytoma of bone," *Blood*, vol. 108, no. 6, pp. 1–50, 2006.
- [62] A. Dispenzieri, R. a Kyle, J. a Katzmman, T. M. Therneau, D. Larson, J. Benson, R. J. Clark, L. J. Melton, M. a Gertz, S. K. Kumar, R. Fonseca, D. F. Jelinek, and S. V. Rajkumar, "Immunoglobulin free light chain ratio is an independent risk factor for progression of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma.," *Blood*, vol. 111, no. 2, pp. 785–9, Jan. 2008.
- [63] C. R. Friese, G. A. Abel, L. S. Magazu, A. Bridget, L. C. Richardson, and C. C. Earle, "Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma," *Leuk. Lymphoma*, vol. 50, no. 3, pp. 392–400, 2009.
- [64] Myeloma Euronet AISBL, "Lenalidomid - Wissenswertes für Patientinnen und Patienten und ihre Angehörigen," 2013.

- [65] J. Langholtz, "Revlimid," *The Myeloma Beacon*, 2008. [Online]. Available: <http://www.myelomabeacon.com/resources/2008/10/15/revlimid/>. letzter Zugriff: 01.02.2016
- [66] D. S. and P. G. S. V. Rajkumar, S. Jacobus, N. Callander, R. Fonseca, D. Vesole, M. Williams, R. Abonour, "Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): A trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group," *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, 2007.
- [67] M. Q. Lacy, M. a Gertz, A. Dispenzieri, S. R. Hayman, S. Geyer, B. Kabat, S. R. Zeldenrust, S. Kumar, P. R. Greipp, R. Fonseca, J. a Lust, S. J. Russell, R. a Kyle, T. E. Witzig, P. L. Bergsagel, a K. Stewart, and S. V. Rajkumar, "Long-term results of response to therapy, time to progression, and survival with lenalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed myeloma.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 82, no. 10, pp. 1179–84, Oct. 2007.
- [68] M. Lioznov, J. El-Cheikh, F. Hoffmann, Y. Hildebrandt, F. Ayuk, C. Wolschke, D. Atanackovic, G. Schilling, a Badbaran, U. Bacher, B. Fehse, a R. Zander, D. Blaise, M. Mohty, and N. Kröger, "Lenalidomide as salvage therapy after allo-SCT for multiple myeloma is effective and leads to an increase of activated NK (NKp44(+)) and T (HLA-DR(+)) cells.," *Bone Marrow Transplant.*, vol. 45, no. 2, pp. 349–53, Feb. 2010.
- [69] C. Wolschke, T. Stübig, U. Hegenbart, S. Schönland, M. Heinzlmann, Y. Hildebrandt, F. Ayuk, D. Atanackovic, P. Dreger, A. Zander, and N. Kröger, "Postallograft lenalidomide induces strong NK cell-mediated antimyeloma activity and risk for T cell-mediated GvHD: Results from a phase I/II dose-finding study.," *Exp. Hematol.*, vol. 41, no. 2, pp. 134–142.e3, Feb. 2013.
- [70] A. K. Gandhi, D. Mendy, M. Waldman, G. Chen, E. Rychak, K. Miller, S. Gaidarova, Y. Ren, M. Wang, M. Breider, G. Carmel, A. Mahmoudi, P. Jackson, M. Abbasian, B. E. Cathers, P. H. Schafer, T. O. Daniel, A. Lopez-Girona, A. Thakurta, and R. Chopra, "Measuring cereblon as a biomarker of response or resistance to lenalidomide and pomalidomide requires use of standardized reagents and understanding of gene complexity.," *Br. J. Haematol.*, vol. 164, no. 2, pp. 233–44, Jan. 2014.
- [71] Y. X. Zhu, E. Braggio, C.-X. Shi, L. A. Bruins, J. E. Schmidt, S. Van Wier, X.-B. Chang, C. C. Bjorklund, R. Fonseca, P. L. Bergsagel, R. Z. Orlowski, and A. K. Stewart, "Cereblon expression is required for the antimyeloma activity of lenalidomide and pomalidomide.," *Blood*, vol. 118, no. 18, pp. 4771–9, Nov. 2011.
- [72] a Lopez-Girona, D. Mendy, T. Ito, K. Miller, a K. Gandhi, J. Kang, S. Karasawa, G. Carmel, P. Jackson, M. Abbasian, a Mahmoudi, B. Cathers, E. Rychak, S. Gaidarova, R. Chen, P. H. Schafer, H. Handa, T. O. Daniel, J. F. Evans, and R. Chopra, "Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide.," *Leukemia*, vol. 26, no. 11, pp. 2326–35, Nov. 2012.
- [73] Myeloma Euronet, "Die Behandlung mit Lenalidomid ( Revlimid ® ) und Sekundärtumore .," 2011.
- [74] A. Dispenzieri, R. Kyle, G. Merlini, J. S. Miguel, H. Ludwig, R. Hajek, A. Palumbo, S. Jagannath, J. Blade, S. Lonial, M. Dimopoulos, R. Comenzo, H. Einsele, B. Barlogie, K. Anderson, M. Gertz, J. L. Harousseau, M. Attal, P. Tosi, P. Sonneveld, M. Boccadoro, G. Morgan, P. Richardson, O. Sezer, M. V Mateos, M. Cavo, D. Joshua, I. Turesson, W. Chen, K. Shimizu, R. Powles, S. V Rajkumar, and B. G. M. Durie, "International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders.," *Leukemia*, vol. 23, no. 2, pp. 215–24, Feb. 2008.
- [75] A. R. Bradwell, H. D. Carr-Smith, G. P. Mead, T. C. Harvey, and M. T. Drayson, "Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma," *Lancet*, vol. 361, pp. 489–491, 2003.
- [76] R. Khoriaty, M. a Hussein, B. Faiman, M. Kelly, M. Kalaycio, and R. Baz, "Prediction of response and progression in multiple myeloma with serum free light chains assay: corroboration of the serum free light chain response definitions.," *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.*, vol. 10, no. 1, pp. E10–3, Feb. 2010.
- [77] InternationalMyelomaFoundation, "Freie Leichtketten-Tests verstehen."
- [78] S. Jagannath, "Value of Serum Free Light Chain Testing for the Diagnosis and Monitoring of Monoclonal Gammopathies in Hematology," *Clin. Lymphoma Myeloma*, vol. 7, no. 8, pp. 518–523, Sep. 2007.

- [79] U. Mösbauer, F. Ayuk, H. Schieder, M. Lioznov, A. Zander, and N. Kröger, "Monitoring serum free light chains in patients with multiple myeloma who achieved negative immunofixation after allogeneic stem cell transplantation," *hematologica*, vol. 92, pp. 275–76, 2007.
- [80] G. Danzl, "Freie Leichtketten im Serum," 2011.
- [81] M.-A. Alyanakian, A. Abbas, R. Delarue, B. Arnulf, and P. Aucouturier, "Free immunoglobulin light-chain serum levels in the follow-up of patients with monoclonal gammopathies: correlation with 24-hr urinary light-chain excretion.," *Am. J. Hematol.*, vol. 75, no. 4, pp. 246–8, Apr. 2004.
- [82] J. a Katzmann, A. Dispenzieri, R. a Kyle, M. R. Snyder, M. F. Plevak, D. R. Larson, R. S. Abraham, J. a Lust, L. J. Melton, and S. V. Rajkumar, "Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays.," *Mayo Clinic proceedings*, vol. 81, no. 12. pp. 1575–8, Dec-2006.
- [83] C. A. . Hutchison, P. Cockwell, S. Stringer, A. Bradwell, M. Cook, M. A. Gertz, A. Dispenzieri, J. L. . Winters, S. Kumar, S. V. Rajkuma, R. A. . Kyle, and N. Leung, "Early Reduction of Serum-Free Light Chains Associates with Renal Recovery in Myeloma Kidney," *J. Am. Soc. Nephrol. JASN*, vol. 22, no. 6, pp. 1129–1136, 2011.
- [84] S. Altinier, M. Seguso, M. Zaninotto, M. Varagnolo, F. Adami, P. Angeli, and M. Plebani, "Serum free light chain reference values: a critical approach.," *Clin. Biochem.*, vol. 46, no. 7–8, pp. 691–3, May 2013.
- [85] S. Giralt, E. a Stadtmauer, J. L. Harousseau, a Palumbo, W. Bensinger, R. L. Comenzo, S. Kumar, N. C. Munshi, a Dispenzieri, R. Kyle, G. Merlini, J. San Miguel, H. Ludwig, R. Hajek, S. Jagannath, J. Blade, S. Lonial, M. a Dimopoulos, H. Einsele, B. Barlogie, K. C. Anderson, M. Gertz, M. Attal, P. Tosi, P. Sonneveld, M. Boccadoro, G. Morgan, O. Sezer, M. V Mateos, M. Cavo, D. Joshua, I. Turesson, W. Chen, K. Shimizu, R. Powles, P. G. Richardson, R. Niesvizky, S. V Rajkumar, and B. G. M. Durie, "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*, vol. 23, no. 10, pp. 1904–12, Oct. 2009.
- [86] D. V. Aubert and P. M. A. Duchosal, "Monoklonale Gammopathien : Anwendung des Freie-Leichtketten-Serumtests," 2012.
- [87] A. Dispenzieri, L. Zhang, J. A. Katzmann, M. Snyder, E. Blood, R. DeGoey, K. Henderson, R. A. Kyle, M. M. Oken, A. R. Bradwell, and P. R. Greipp, "Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response," *Blood*, vol. 111, no. 10, pp. 4908–4916, 2015.
- [88] C. L. H. Snozek, J. A. Katzmann, R. A. Kyle, A. Dispenzieri, T. M. Therneau, M. Iii, S. Kumar, P. R. Greipp, R. J. Clark, and S. V Rajkumar, "Prognostik value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system," *Leukemia*, vol. 22, no. 10, pp. 1933–1937, 2008.
- [89] F. van Rhee, V. Bolejack, K. Hollmig, M. Pineda-Roman, E. Anaissie, J. Epstein, J. D. Shaughnessy, M. Zangari, G. Tricot, A. Mohiuddin, Y. Alsayed, G. Woods, J. Crowley, and B. Barlogie, "High serum-free light chain levels and their rapid reduction in response to therapy define an aggressive multiple myeloma subtype with poor prognosis.," *Blood*, vol. 110, no. 3, pp. 827–32, Aug. 2007.
- [90] A. Ziegler, S. Lange, and R. Bender, "Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode," *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 132, no. S 01, pp. e36–e38, 2007.
- [91] A. Ziegler, S. Lange, and R. Bender, "Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test," *DMW - Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 132, no. S 01, pp. e39–e41, 2007.
- [92] A. Ziegler, S. Lange, and R. Bender, "Survival analysis: Cox regression.," *Dtsch. Med. Wochenschr.*, vol. 132 Suppl , no. 17, pp. e42–4, Jan. 2007.
- [93] M. Dimopoulos, A. Spencer, M. Attal, H. M. Prince, J. Harousseau, A. Dmoszynska, J. S. Miguel, A. Hellmann, T. Facon, R. Foà, A. Corso, Z. Masliak, M. Olesnyckyj, Z. Yu, D. Ph, J. Patin, J. B. Zeldis, and R. D. Knight, "Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, pp. 2123–2132, 2007.

- [94] A. Palumbo, P. Falco, P. Corradini, A. Falcone, F. Di Raimondo, N. Giuliani, C. Crippa, G. Ciccone, P. Omedè, M. T. Ambrosini, F. Gay, S. Brinthen, P. Musto, R. Foà, R. Knight, J. B. Zeldis, M. Boccadoro, and M. T. Petrucci, "Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 28, pp. 4459–65, Oct. 2007.
- [95] J. Liwing, K. Uttervall, J. Lund, A. Aldrin, C. Blimark, K. Carlson, J. Enestig, M. Flogegård, K. Forsberg, A. Gruber, H. Haglöf Kviele, P. Johansson, B. Lauri, U.-H. Mellqvist, A. Swedin, M. Svensson, P. Näsman, E. Alici, G. Gahrton, J. Aschan, and H. Nahi, "Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population.," *Br. J. Haematol.*, pp. 1–10, Dec. 2013.
- [96] M. Kraj, B. Kruk, A. Szczepiński, and K. Warzocha, "Comparison of immunoglobulin free light chain (FLC), heavy chain/light chain (HLC) assays and immunofixation (IFE) in assessment of remission in multiple myeloma," *Acta Haematol. Pol.*, vol. 43, no. 2, pp. 122–131, May 2012.
- [97] H. Hassoun, L. Reich, V. M. Klimek, M. Dhodapkar, A. Cohen, T. Kewalramani, and E. Al., "The Serum Free Light Chain Ratio after One or Two Cycles of Treatment Is Highly Predictive of the Magnitude of Final Response in Patients Undergoing Initial Treatment for Multiple Myeloma.," 2005.
- [98] T. Na Nakorn, P. Watanaboonyongcharoen, S. Suwannabutra, S. Theerasaksilp, and N. Paritpokee, "Early Reduction of Serum Free Light Chain Can Predict Therapeutic Responses in Multiple Myeloma," 2007.
- [99] C. a Hutchison, T. Plant, M. Drayson, P. Cockwell, M. Kountouri, K. Basnayake, S. Harding, A. R. Bradwell, and G. Mead, "Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure.," *BMC Nephrol.*, vol. 9, p. 11, Jan. 2008.
- [100] J. a Katzmann, R. J. Clark, R. S. Abraham, S. Bryant, J. F. Lymp, A. R. Bradwell, and R. a Kyle, "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.*, vol. 48, no. 9, pp. 1437–44, Sep. 2002.
- [101] N. Jassam, "Comparison of Freelite and N-Latex methods for quantification of Serum Free Light Chains," *Hematology reports*, p. 48, 2015.
- [102] C. Buttica, A. Cretignier, and V. Aubert, "Quantification of free light chains: Comparison of two nephelometric assays," *Hematology reports*, p. 45, 2015.
- [103] Q. Meng, J. Wang, M. Song, H. Bao, J. Hao, L. Zhang, and S. Jiang, "Effect of free light chain ratio normalization after treatment on prognosis of patients with multiple myeloma," *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, vol. 22, no. 6, 2014.
- [104] E. Nikolaou, D. Maltezas, E. Koulteris, T. Iliakis, N. A. Viniou, S. Kotsanti, A. Bitsani, V. Bartzis, T. Tzenou, M. Dimou, P. Panayiotidis, and M. C. Kyrtsonis, "Serum Free Light Chain and soluble Syndecan-1 levels are major markers of disease evolution of smoldering multiple myeloma," *Hematology reports*, p. 28, 2015.
- [105] A. Dispenzieri, J. a Katzmann, R. a Kyle, D. R. Larson, T. M. Therneau, C. L. Colby, R. J. Clark, G. P. Mead, S. Kumar, L. J. Melton, and S. V. Rajkumar, "Use of nonclonal serum immunoglobulin free light chains to predict overall survival in the general population.," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 87, no. 6, pp. 517–23, Jun. 2012.
- [106] M. J. Maurer, I. N. M. Micalef, J. R. Cerhan, J. a Katzmann, B. K. Link, J. P. Colgan, T. M. Habermann, D. J. Inwards, S. N. Markovic, S. M. Ansell, L. F. Porrata, P. B. Johnston, G. S. Nowakowski, C. a Thompson, M. Gupta, S. I. Syrbu, P. J. Kurtin, W. R. Macon, D. a Nikcevich, and T. E. Witzig, "Elevated serum free light chains are associated with event-free and overall survival in two independent cohorts of patients with diffuse large B-cell lymphoma.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, no. 12, pp. 1620–6, Apr. 2011.
- [107] J. a Brebner and R. a Stockley, "Polyclonal free light chains: a biomarker of inflammatory disease or treatment target?," *F1000 Med. Rep.*, vol. 5, no. February, p. 4, Jan. 2013.
- [108] A. D. Kraneveld, M. Kool, A. H. Van Houwelingen, P. Roholl, A. Solomon, D. S. Postma, F. P. Nijkamp, and F. A. Redegeld, "Elicitation of allergic asthma by immunoglobulin free light chains," 2005.

- [109] T. Groot Kormelink, A. Pardo, K. Knipping, I. Buendía-Roldán, C. García-de-Alba, B. R. Blokhuis, M. Selman, and F. a Redegeld, "Immunoglobulin free light chains are increased in hypersensitivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis.," *PLoS One*, vol. 6, no. 9, p. e25392, Jan. 2011.
- [110] D. G. Powe, T. Groot Kormelink, M. Sisson, B. J. Blokhuis, M. F. Kramer, N. S. Jones, and F. a Redegeld, "Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis.," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 125, no. 1, pp. 139–45.e1–3, Jan. 2010.
- [111] S. Presslauer, D. Milosavljevic, T. Brücke, P. Bayer, W. Hübl, and W. Hübl, "Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis.," *J. Neurol.*, vol. 255, no. 10, pp. 1508–14, Oct. 2008.
- [112] S. Braber, M. Thio, B. R. Blokhuis, P. a J. Henricks, P. J. Koelink, T. Groot Kormelink, G. F. G. Bezemer, H. a M. Kerstjens, D. S. Postma, J. Garssen, A. D. Kraneveld, F. a Redegeld, and G. Folkerts, "An association between neutrophils and immunoglobulin free light chains in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease.," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 185, no. 8, pp. 817–24, Apr. 2012.
- [113] J.-E. Gottenberg, F. Aucouturier, J. Goetz, C. Sordet, I. Jahn, M. Busson, J.-M. Cayuela, J. Sibilia, and X. Mariette, "Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, no. 1, pp. 23–7, Jan. 2007.
- [114] T. G. Kormelink, J. Tekstra, R. M. Thurlings, M. H. J. Boumans, K. Vos, P. P. Tak, J. W. J. Bijlsma, F. P. J. G. Lafeber, F. a Redegeld, and J. a G. van Roon, "Decrease in immunoglobulin free light chains in patients with rheumatoid arthritis upon rituximab (anti-CD20) treatment correlates with decrease in disease activity.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, no. 12, pp. 2137–44, Dec. 2010.
- [115] O. Landgren, J. J. Goedert, C. S. Rabkin, W. H. Wilson, K. Dunleavy, R. a Kyle, J. a Katzmman, S. V. Rajkumar, and E. a Engels, "Circulating serum free light chains as predictive markers of AIDS-related lymphoma.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 5, pp. 773–9, Feb. 2010.
- [116] A. Matsumori, M. Shimada, X. Jie, H. Higuchi, T. Groot Kormelink, and F. a Redegeld, "Effects of free immunoglobulin light chains on viral myocarditis.," *Circ. Res.*, vol. 106, no. 9, pp. 1533–40, May 2010.
- [117] G. Tricot, K. Abbi, M. Silverman, and M. Krasowski, "Potential pitfalls of Serum Light Chain Analysis to asses treatment response," *Hematology reports*, University of Iowa Health Care, Iowa City, IA, USA, p. 16, 2015.
- [118] T. V Kourelis, S. K. Kumar, G. Srivastava, M. A. Gertz, M. Q. Lacy, F. K. Buadi, S. R. Hayman, S. R. Zeldenrust, N. Leung, R. A. Kyle, S. J. Russell, D. Dingli, J. A. Lust, Y. Lin, P. Kapoor, R. Go, S. V. Rajkumar, and A. Dispenzieri, "Long-term disease control in patients with newly diagnosed multiple myeloma after suspension of lenalidomide therapy.," *Am. J. Hematol.*, vol. 89, no. 3, pp. 302–5, Mar. 2014.
- [119] D. Zamarin, S. M. Devlin, M. E. Arcila, H. Landau, a Lesokhin, N. Lendvai, D. J. Chung, D. Chimento, J. Wertz, D. Babu, S. Giralt, and H. Hassoun, "Polyclonal immune activation and marrow plasmacytosis in multiple myeloma patients receiving long-term lenalidomide therapy: incidence and prognostic significance.," *Leukemia*, vol. 27, no. 12, pp. 2422–4, Dec. 2013.
- [120] J.-L. Harousseau, M. a Dimopoulos, M. Wang, A. Corso, C. Chen, M. Attal, A. Spencer, Z. Yu, M. Olesnyckj, J. B. Zeldis, R. D. Knight, and D. M. Weber, "Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.," *Haematologica*, vol. 95, no. 10, pp. 1738–44, Oct. 2010.
- [121] C. C. Bjorklund, V. Baladandayuthapani, H. Y. Lin, R. J. Jones, I. Kuitatse, H. Wang, J. Yang, J. J. Shah, S. K. Thomas, M. Wang, D. M. Weber, and R. Z. Orlowski, "Evidence of a role for CD44 and cell adhesion in mediating resistance to lenalidomide in multiple myeloma: therapeutic implications.," *Leukemia*, vol. 28, no. 2, pp. 373–383, Jun. 2013.
- [122] G. Pratt, S. Harding, R. Holder, C. Fegan, C. Pepper, D. Oscier, A. Gardiner, A. R. Bradwell, and G. Mead, "Abnormal serum free light chain ratios are associated with poor survival and may reflect biological subgroups in patients with chronic lymphocytic leukaemia.," *Br. J. Haematol.*, vol. 144, no. 2, pp. 217–22, Jan. 2009.

## 13. Danksagung

Für die Vergabe dieses sehr interessanten Promotionsthemas und für seine immer freundliche und kompetente Betreuung dieser Dissertation möchte ich Herrn Prof. Dr. Nicolaus Kröger herzlich danken. Seine zu jeder Zeit hilfreichen und motivierenden Anreize und Ratschläge habe ich stets sehr geschätzt.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern der interdisziplinären Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf für ihre Hilfsbereitschaft. Besonders hervorheben möchte ich dabei Frau Petra Schmidt und Frau Birgit Ramme, die mir stets mit vollem Einsatz und einem Lächeln zur Seite standen.

Herrn Gerhard Schön aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf danke ich für die kompetente Unterstützung bei Durchführung und Auswertung der statistischen Analyse.

Meiner geliebten Familie möchte ich für die liebevolle Unterstützung, ihr Vertrauen und ihr Interesse an meiner Arbeit danken. Ich liebe euch mehr als ich jemals in Worte fassen könnte.

Meinem lieben Felix danke ich für die unermüdliche Motivation und das stets offene Ohr. Ich bin froh, dich als liebevollen Freund und Berater an meiner Seite zu haben.

## 14. Versicherung an Eidesstatt

Hiermit versichere ich, Antonia Luisa Kluger, an Eides Statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Erhöhung der freien Leichtketten unter Lenalidomid-Therapie bei Patienten mit Multiplem Myelom nach Stammzelltransplantation – Auswirkungen auf den Therapieerfolg und das Überleben“ ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen Quellen, als die von mir angegebenen verwendet habe.

Ich versichere, dass ich die aus den Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Textpassagen einzeln nach Ausgabe, Auflage und Jahr des Erscheinens, Band, Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Weiterhin versichere ich, dass ich die Dissertation bislang keinem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mit anderweitig um eine Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den .....

Antonia Luisa Kluger