

Laboratoriumonderzoek bij monoklonale gammopathie: detectie van monoklonale immuunglobulinen

NVKC/CMI/HOVON-richtlijn

Laboratory analysis in monoclonal gammopathy: detection of monoclonal immunoglobulins

NVKC/CMI/HOVON guideline

J. Ruinemans-Koerts, J.G. Boonstra, I.S. Klasen, S. Zweegman, M.C. Minnema, J.J. Wegman, M.J. Kersten, R.B. Dinkelaar, P. Wijermans en R.A.P. Raymakers

Samenvatting

De nieuwe richtlijn voor detectie van monoklonale immuunglobulinen in het kader van diagnostiek naar een monoklonale gammopathie is opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, het College van Medisch Immunologen van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie en Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen in Nederland, en is een aanvulling op de CBO-richtlijn 'Monoklonale gammopathie' van 2001. Deze nieuwe richtlijn is mede gebaseerd op de richtlijnen die de afgelopen jaren zijn gepubliceerd door de 'International Myeloma

Working Group', waarin ook de toepassing van de serumvrijelichteketenbepaling is opgenomen. Het resultaat is een richtlijn voor zowel medisch- als laboratoriumspecialisten met een zo doelmatig mogelijk gebruik van de huidige laboratoriumtesten. Een stroomschema en een tabel geven een overzichtelijke samenvatting van de te volgen werkwijze bij screening op monoklonale immuunglobulinen en van de internationale responscriteria voor het meten van het effect van de therapie.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:160-8)

Summary

The new guideline for detection of monoclonal immunoglobulins for the diagnosis of a monoclonal gammopathy is drafted by the Netherlands Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, the College of Medical Immunologists of the Dutch Society

for Immunology and the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands, and can be considered as a supplement of the CBO guideline 'Monoclonal gammopathy' of 2001. This new guideline is based on the guidelines published by the International

Auteurs: mw. dr. ir. J. Ruinemans-Koerts, klinisch chemicus, afdeling Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, mw. dr. J.G. Boonstra, klinisch chemicus, afdeling Algemeen Klinisch Laboratorium, IJsselland Ziekenhuis, mw. dr. I.S. Klasen, medisch immunoloog, Laboratorium Medische Immunologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, mw. dr. S. Zweegman, afdeling Hematologie, internist-hematoloog, VU medisch centrum, mw. dr. M.C. Minnema, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Utrecht, dhr. dr. J.J. Wegman, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Deventer ziekenhuis, mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, afdeling Klinische Hematologie, Academisch Medisch Centrum, dhr. dr. R.B. Dinkelaar, arts klinische chemie, gepensioneerd, dhr. dr. P. Wijermans, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HagaZiekenhuis, dhr. dr. R.A.P. Raymakers, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. dr. ir. J. Ruinemans-Koerts, klinisch chemicus, afdeling Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA, Arnhem, tel.: 088 005 88 88, e-mailadres: jruinemans-koerts@rijnstate.nl
J. Ruinemans-Koerts, J.G. Boonstra en R.B. Dinkelaar namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. I.S. Klasen namens het College van Medisch Immunologen. S. Zweegman, M.C. Minnema, J.J. Wegman, M.J. Kersten, P. Wijermans en R.A.P. Raymakers namens de HOVON-werkgroep Multipel Myeloom.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bence-joneseiwit, monoklonale gammopathie, M-proteïne, richtlijn, serumvrijelichteketens

Key words: Bence-Jones protein, guideline, monoclonal gammopathy, M-protein, serum free light chains

Myeloma Working Group, including the role of the free light chain assay. The result is a guideline for both medical and laboratory specialists for an efficient use of the available laboratory tests. A flow-

chart and a table summarize the screening for monoclonal immunoglobulins and the international response criteria for measuring therapy effect.

Inleiding

Sinds het verschijnen van de CBO-richtlijn 'Monoklonale gammopathie' in 2001 is de diagnostiek van een monoklonale gammopathie, zoals het multipel myeloom, aanzienlijk veranderd. Met name het beschikbaar komen van de serumvrijelichtketen (SVLK)-bepaling vraagt om een nieuwe beschouwing van de voorgaande richtlijn en de rol van deze SVLK-bepaling in het diagnostisch traject en als respons- en vervolgebepaling. De gelegenheidswerkgroep Monoklonale Gammopathie van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie (NVKC) en het College van Medisch Immunologen (CMI) van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVvI) heeft daarom samen met de werkgroep Multipel Myeloom van de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen in Nederland (HOVON) het initiatief genomen tot het schrijven van een geactualiseerde richtlijn op basis van hernieuwde inzichten en huidige technieken.

De richtlijn is opgesteld door en voor medisch- en laboratoriumspecialisten, waarbij de klinische relevantie en het doelmatig gebruik van de betreffende bepalingen als belangrijkste uitgangspunten werden gehanteerd. Het resultaat is samengevat in een stroomschema voor het screenen op monoklonale immuunglobulinen en een tabel met de internationale responscriteria.

Screening op monoklonale immuunglobulinen

Screeningsonderzoek naar monoklonale immuunglobulinen impliceert het zoeken naar een M-proteïne, een monoklonaal intact immuunglobuline in serum, en monoklonale vrije lichte ketens in serum (SVLK) of urine (Bence-Jones). Belangrijk is te benadrukken dat screening alleen dient plaats te vinden bij een gerichte klinische vraagstelling, bijvoorbeeld verdenking op een klonale plasmacelziekte zoals multipel myeloom, onderzoek naar een M-proteïne als oorzaak van polyneuropathie of verdenking op AL-amyloïdose. In het kader van lymfoomdiagnostiek kan screening op M-proteïne zinvol zijn bij verdenking op een lymfoplasmatocytoid lymfoom, ook wel de ziekte van Waldenström

genoemd.¹⁻³ Bij overige lymfomen worden regelmatig M-proteïnen gevonden. Dit heeft echter meestal geen diagnostische of klinische consequenties. *Tabel 1* geeft de klinische en diagnostische bevindingen weer die aanleiding kunnen zijn voor een screening op M-proteïne en/of vrije lichte ketens.

Screening op M-proteïne

Bij een initiële screening op M-proteïne kan worden volstaan met onderzoek in serum en is onderzoek naar bence-joneseiwit in de urine niet meer noodzakelijk, tenzij er klinische verdenking is op lichte keten multipel myeloom, 'light chain deposition disease' (LCDD), POEMS (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, M-proteïne, huidveranderingen ('skin changes')) of AL-amyloïdose. Voor de screening van serum wordt aanbevolen om gebruik te maken van agarosegelelektroforese (AGE), eventueel aangevuld met een pentavalente immuunfixatie, of capillairelektroforese (CE) (zie *Tabel 2*, pagina 163, voor uitleg over technieken). De toegevoegde waarde van het gebruik van de pentavalente immuunfixatie voor alle screeningsaanvragen staat wel ter discussie.⁴⁻⁶ Onderzoek uitgevoerd in het Erasmus MC in Rotterdam en Ziekenhuis Rijnstate in Arnhem laat zien dat het direct toevoegen van een pentavalente immuunfixatie aan gelektroforese bij ruim 1.000 screeningsaanvragen slechts leidt tot het vinden van 1 extra klinisch relevante M-proteïne (AL-amyloïdose) en 17 niet-klinisch relevante M-proteïnen (met name bij B-non-hodgkinlymfoom, auto-immuunziekten). Bovendien dient men zich te realiseren dat M-proteïne-onderzoek slechts 1 onderdeel van de diagnostiek is dat wordt ingezet bij een klinische verdenking op monoklonale gammopathie (naast beenmergonderzoek en beeldvormende technieken). Mogelijk dat met name in laboratoria waar minder ervaring is met het beoordelen van eiwitspectra een pentavalente immuunfixatietechniek toegevoegde waarde kan hebben. Wanneer er afwijkingen in het eiwitspectrum worden waargenomen, zoals extra banden of kwantitatieve veranderingen (sterke α_2 - of β -band, leeg γ -gebied) moet altijd een immuunfixatie (AGE) of immuunsubstractie (CE) met specifieke antisera worden ingezet.

Tabel 1. Indicaties voor screening op M-proteïne en/of vrije lichte ketens.

Klinische symptomen	onverklaarde ernstige moeheid, rugpijn (botpijn), spontaan optredende fracturen, recidiverende infecties, hyperviscositeitsklachten, polyneuropathie, onbegrepen decompensatio cordis
Klinische diagnoses	osteoporose, osteolytische laesies, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom, AL-amyloïdose
Laboratoriumbevindingen	onverklaarde hoge bezinking (zonder ontstekingsverschijnselen of infecties), onbegrepen normocytair anemie, hypercalciëmie, hypogammaglobulinemie, onverklaarde proteinurie

Screening op vrije lichte ketens

Indien geen M-proteïne wordt gevonden en er desalniettemin een sterke verdenking is op een monoklonale gammopathie, zoals bijvoorbeeld bij een duidelijke klinische verdenking op multipel myeloom, een plasmocytoom, LCDD (nierinsufficiëntie), POEMS of AL-amyloïdose (bijvoorbeeld onbegrepen decompensatio cordis, perifere polyneuropathie, nierinsufficiëntie), wordt aanbevolen om een SVLK-ratio in bloed (en bij POEMS ook een immuunfixatie op het serum) uit te voeren. Bij met name verdenking op AL-amyloïdose en LCDD is ook een urinemonster nodig, omdat is aangetoond dat bij een klein deel (5-10%) van deze patiënten alleen de urine-immunifixatie op Bence-Jones afwijkend was.⁶

Het is waarschijnlijk niet doelmatig, noch kosten-effectief om bij iedere patiënt met verdenking op een monoklonale gammopathie, naast gel- of capillair-elektroforese, altijd een SVLK-analyse te verrichten (uitgezonderd verdenking op lichteketen-MM, LCDD, POEMS of AL-amyloïdose). De kosten voor deze analyse zijn hoog en de specificiteit nog onvoldoende duidelijk, waardoor screenen met SVLK kan leiden tot onnodig veel duur (vervolg)onderzoek. Screenen op M-proteïne met enkel een SVLK-analyse is zeker niet doelmatig, aangezien dit kan leiden tot het missen van klinisch relevante M-proteïnen.⁷

Respons op therapie en vervolgonderzoek

Patiënten in studieverband (richtlijnen IMWG)

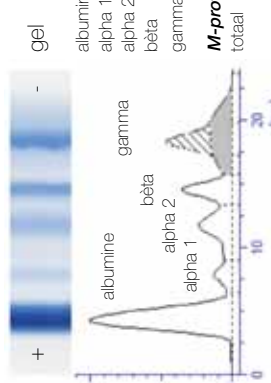
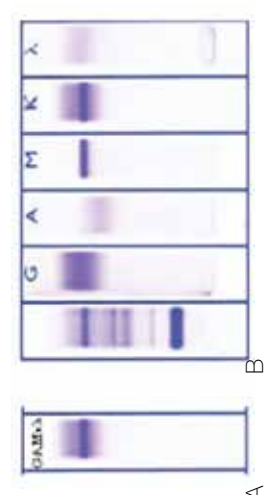

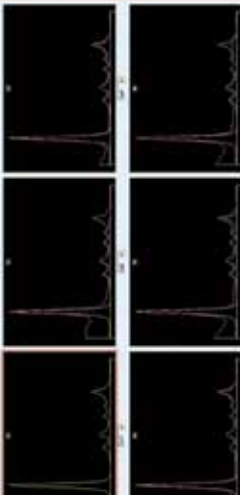
Omdat uniforme criteria noodzakelijk zijn voor de juiste interpretatie van resultaten van studieprotocollen, heeft de ‘International Myeloma Working

Group’ (IMWG) criteria opgesteld voor het vaststellen van de mate van respons op therapie.⁸⁻¹⁰ Hierbij wordt gebruik gemaakt van minimale uitgangswaarden (‘measurable disease’) voor M-proteïne (≥ 10 g/l), voor de SVLK (≥ 100 mg/l van de betrokken lichte keten) en Bence-Jones in urine ($\geq 0,2$ g/24 uur of $\geq 0,1$ g/24 uur bij AL-amyloïdose). Deze minimale uitgangswaarden zijn zodanig gekozen, dat een significante afname van deze markers kan worden vastgesteld (zie ook *Tabel 3*, pagina 165). De internationale responscriteria betreffen alle afwijkende parameters, dus niet alleen het serum-M-proteïne, maar ook de concentratie bence-joneseiwit in urine, naast het percentage plasmacellen in het beenmerg. Bij diagnose dient men dus niet alleen te screenen op M-proteïne in het serum, maar ook de uitscheiding in de urine te bepalen. Men kan echter een SVLK-ratio in serum gebruiken om te screenen op de aanwezigheid van bence-joneseiwitten in urine. Bij een normale SVLK-ratio in bloed kan aanwezigheid van bence-joneseiwitten worden uitgesloten en dus verder urine-onderzoek achterwege blijven. Lichte ketens worden immers geresorbeerd in de nier en alleen bij overmatige productie en het tekortschieten van de resorptie zullen lichte ketens in de urine verschijnen.^{11,12} Indien er een afwijkende SVLK-ratio is, dient alsnog de hoeveelheid bence-joneseiwitten in een 24-uurs-urinemonster te worden gemeten.

Monokonaal intact immuunglobuline ≥ 10 g/l

Indien de uitgangswaarde van het serum-M-proteïne ≥ 10 g/l is, wordt deze marker vervolgd tot een waarde van 1-2 g/l. Dit is meestal de maximale sensitiviteit van de AGE/CE. Indien het M-proteïne met AGE niet meer zichtbaar is, kan dit mogelijk nog wel door

Tabel 2. Uitleg van de verschillende technieken.

	Scheiding (elektrochemisch)	Immuunchemisch	Gevoeligheid
<p>AGE</p>	<p>agarosegelelektroforese</p>  <p>gel</p> <p>albumine 37,9 g/l alpha 1 4,3 g/l alpha 2 11,5 g/l beta 10,2 g/l gamma 16,0 g/l</p> <p>M-proteïne 8,0 g/l totaal 87,5 g/l</p> <p>Scheiding eiwitten op grootte en lading op een agarosegel in een elektrisch veld. M-proteïne (gearceerd gebied) in gammagebied.</p>	<p>AGE met immuunfixatie</p>  <p>IgM/k M-proteïne</p> <p>Bij immuunfixatie wordt antilichaam toegevoegd, waardoor het M-proteïne neerslaat en een scherpe band zichtbaar wordt. Het M-proteïne kan soms nog met deze techniek worden aangetoond wanneer deze in het elektroforesepatroon niet zichtbaar is (de immuunfixatietechniek is dus gevoeliger). A. pentavalente immuunfixatie, B. immuunfixatie met specifieke antisera.</p>	<p>elektroforese: 500-2.000 mg/l</p> <p>immuunfixatie: 200 mg/l</p>
<p>CE</p>	<p>capillairelektroforese</p>  <p>De elektro-osmotische flow (EOF) is sterkere kracht dan het elektrisch veld. Resultaat: alle eiwitten naar de kathodische kant van capillair.</p>	<p>CE met immuunsubstractie</p>  <p>IgGλ-M-proteïne</p> <p>Bij immuunsubstractie wordt antilichaam toegevoegd waardoor de M-proteïneband verdwijnt. Er zijn geen antilichamen beschikbaar tegen IgD en IgE. Indien de M-proteïneconcentratie zo laag is, dat deze niet zichtbaar is in het spectrum, dan is het niet mogelijk om met immuunsubstractie dit M-proteïne aan te tonen, omdat er dan geen vormverandering van het elektroforesepatroon zichtbaar is (dit maakt dat immuunsubstractie niet gevoeliger is dan elektroforese). Pentavalente immuunsubstractie is niet mogelijk, omdat daarmee het gehele gammagebied verdwijnt.</p>	<p>elektroforese: 500-2.000 mg/l</p> <p>immuunsubstractie: 500-2.000 mg/l</p>
<p>SVLK</p>	<p>Deze bepaling meet de totale hoeveelheid van een lichte keten en dus niet alleen de hoeveelheid monoklonale lichte keten.</p>	<p>Nefelometrie of turbidimetrie. Bij deze immuunchemische methoden reageert het antigeen (vrije lichte keten van de patiënt) met het reagens (antilichaam) tot een onoplosbaar antigeen-antilichaamcomplex dat door middel van turbidimetrie (meting van de uitstredende lichtbundel) of nefelometrie (meting van het verstrooide licht) gemeten wordt.</p>	<p>1-4 mg/l</p>

middel van immuunfixatie te zien zijn (met CE/immuunsubstractie is dit niet mogelijk, zie *Tabel 2*). Indien het M-proteïne alleen met immuunfixatie nog zichtbaar is, wordt een concentratie van $<1-2$ g/l gerapporteerd. Er kan dan worden gesproken van een 'very good partial response' (VGPR), indien tevens het Bence-Jones in de urine $<0,1$ g/24 uur is. Indien het M-proteïne niet meer aantoonbaar is met immuunfixatie, is er sprake van een 'complete response' (CR), op voorwaarde dat er ook minder dan 5% plasmacellen in beenmerg aanwezig zijn, geen plasmacytomen (meer) aantoonbaar zijn en de immuunfixatie van de urine ook negatief is. Indien ook met immuunfixatie het M-proteïne niet meer aantoonbaar is, kan een SVLK-ratio worden bepaald om een stringente CR (sCR) vast te stellen, waarbij naast een normale SVLK-ratio ook geen monoklonale plasmacellen in het beenmerg aanwezig mogen zijn. Klinisch bewijs dat een sCR de progressievrije of totale overleving voorspelt, is er nog niet.¹³ In de huidige HOVON-protocollen voor multipel myeloom en AL-amyloïdose wordt daarom bij een CR wel een SVLK bepaald om te onderzoeken of sCR de prognose nog beter kan voorspellen.

Monoklonaal intact immuunglobuline <10 g/l

Indien niet wordt voldaan aan de minimale uitgangswaarde voor M-proteïne (≥ 10 g/l), maar er is een meetbare uitgangskoncentratie van Bence-Jones in urine ($\geq 0,2$ g/24 uur), dan dient de patiënt hierop te worden vervolgd. Een 'partial response' (PR) wordt hierbij gedefinieerd als $\geq 90\%$ reductie of een concentratie $<0,2$ g/24 uur. Voor een VGPR geldt $<0,1$ g/24 uur Bence-Jones in de urine of een urine-bence-jonesband die enkel nog met immuunfixatie zichtbaar is. CR is voor deze urinemarkers gedefinieerd als een negatieve immuunfixatie. Voor AL-amyloïdose wordt een meetbare grens van $\geq 0,1$ g/24 uur gehanteerd, met een PR van $\geq 50\%$ reductie en een negatieve immuunfixatie bij CR.¹⁴ Men vervolgt bij een meetbaar Bence-Jones dus niet ook de SVLK.

Indien bij aanvang van therapie het serum-M-proteïne <10 g/l is, de Bence-Jones in urine $<0,2$ g/24 uur of $<0,1$ g/24 uur bij AL-amyloïdose, maar er is wel een afwijkende SVLK-ratio met een aangedane keten van >100 mg/l (minimale uitgangswaarde), dan dient de patiënt te worden vervolgd met SVLK-analyse. Hierbij wordt voor PR bij AL-amyloïdose 50% reductie in de aangedane keten gehanteerd en bij andere

monoklonale gammopathieën 50% reductie van het verschil tussen de aangedane en niet-aangedane keten.¹⁴ Voor CR geldt dat er een normale SVLK-ratio moet zijn.

Als niet aan de minimale uitgangswaarden voor M-proteïne, Bence-Jones of SVLK wordt voldaan (non-secretor of oligosecretor), dan dient de patiënt te worden vervolgd op de aanwezigheid van (monoklonale) plasmacellen.

Patiënten buiten studieverband

Men dient zich te realiseren dat bovenstaande internationale richtlijnen vooral zijn bedoeld om eenduidig resultaten van behandelprotocollen met elkaar te kunnen vergelijken. Indien er vanuit behandelopspunt geen reden is om de internationale responscriteria te volgen, hoeven niet alle meetbare parameters altijd te worden vervolgd. Zo heeft het vervolgen van Bence-Jones in urine bij een patiënt die bij aanvang van therapie een meetbaar M-proteïne (≥ 10 g/l) heeft, weinig toegevoegde waarde. Uitgangspunt is wel dat wordt gekozen voor een meetbare parameter (zoals vastgesteld door de IMWG), waarbij een serum-M-proteïnebepaling eerste keuze is. Indien geen meetbaar M-proteïne, maar wel een meetbaar Bence-Jones en SVLK aanwezig zijn, lijkt het voor de hand te liggen om patiënt alleen te vervolgen met een SVLK-bepaling, aangezien dit het verzamelen van 24-uursurine overbodig maakt. Er is echter onvoldoende correlatie tussen het verloop van het Bence-Jones in urine en de SVLK, waarbij niet duidelijk is wat hiervan de oorzaak is.¹⁵ Hoewel vaak wordt getwijfeld aan de juistheid van de gemeten hoeveelheid Bence-Jones in 24-uursurine, door bijvoorbeeld fouten die kunnen ontstaan bij het verzamelen en concentreren van de urine, betekent dit nog niet dat de SVLK-bepaling per definitie altijd betrouwbaarder is. De juistheid van de hoeveelheid SVLK is met name bij hoge concentraties beperkt door overschatting van de hoeveelheid SVLK (als gevolg van polymerisatie) en de matige lineariteit van de assay (als gevolg van verdunning van het monster).^{16,17} Geadviseerd wordt om in deze situatie met de laboratoriumspecialist te bepalen welke parameter op welk moment in het therapeutisch traject het meest geschikt is als follow-upmarker. In de praktijk blijkt vaak dat bij deze categorie patiënten na aanvang van de therapie het Bence-Jones in urine zo spoedig afneemt tot $\leq 0,2$ g/24 uur, dat moet worden overgegaan op de SVLK-analyse.

Tabel 3. Internationale responscriteria voor multipel myeloom en myeloma met AL-amyloidose, LCDD of POEMS.

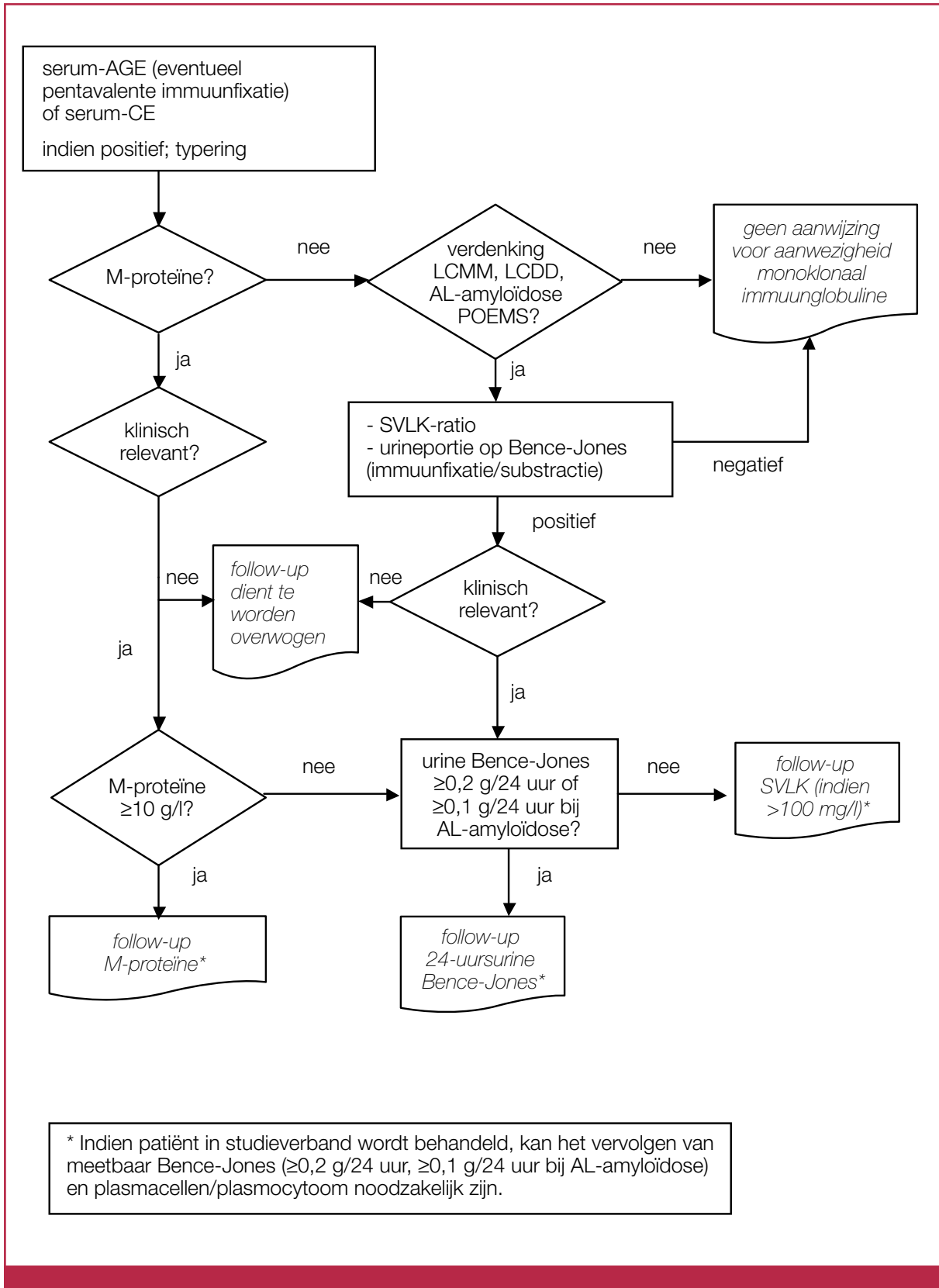
Meetbare marker bij aanvang diagnose/ start therapie*	'Partial response'	'Very good partial response'	'Complete response'	'Stringent complete response'
M-proteïne (≥10 g/l)	≥50% reductie	≥90% reductie of alleen met immuun- fixatie nog zichtbaar	negatieve immuunfixatie	als CR, met normale SVLK-ratio
Bence-Jones (≥0,2 g/24 uur)	≥90% reductie of <0,2 g/24 uur	<0,1 g/24 uur of alleen met immuun- fixatie nog zichtbaar	negatieve immuunfixatie	als CR, met normale SVLK-ratio
Bence-Jones bij AL- amyloidose (≥0,1 g/24 uur)	≥50% reductie	niet vastgesteld	negatieve immuunfixatie	niet vastgesteld
SVLK (≥100 mg/l en ratio afwijkend)	≥50% reductie in verschil tussen aangedane en niet-aangedane keten	niet vastgesteld	normale ratio	niet vastgesteld
SVLK bij AL- amyloidose (≥100 mg/l)	≥50% reductie in aangedane keten	niet vastgesteld	normale ratio en negatieve immuun- fixatie serum/urine	niet vastgesteld
plasmacellen been- merg (≥30%) en/of plasmocytoom	- ≥50% reductie in plasmacellen in beenmerg - ≥50% reductie in grootte plasmocytoom	niet vastgesteld	- <5% plasmacellen in beenmerg - geen plasmocytomen	afwezigheid klonale plasmacellen in beenmerg vastgesteld met immuunhisto- chemie of flow- cytometrie

*Men dient in eerste instantie die meetbare marker te hanteren, die het meest bovenaan in de tabel staat. Indien voor deze marker een bepaalde responscategorie van toepassing is, dan dient, in het geval men de internationale responscriteria wil hanteren (zoals in studieverband), ook aan de andere niet-serumanalyses te worden voldaan. Voorbeeld: patiënt heeft bij aanvang een meetbaar M-proteïne (≥10 g/l) en bereikt na therapie ≥50% reductie in M-proteïne en ook <0,2 g/24 uur Bence-Jones, hetgeen past bij een 'partial response'. Men hoeft in dat geval dus niet te voldoen aan de andere serumanalyse: ≥50% reductie in verschil tussen aangedane en niet-aangedane vrije lichte keten. Wel moet worden voldaan aan ≥50% reductie in plasmacellen of grootte plasmocytoom.
LCDD='light chain deposition disease', POEMS=syndroom gekenmerkt door polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, M-proteïne, 'skin changes', CR='complete response', SVLK=serumvrijelichtketen.

Mogelijke andere toepassingen van de SVLK

Indien de uitgangswaarde van het M-proteïne ≥10 g/l is, zou kunnen worden overwogen om eenmalig de SVLK te bepalen. Deze concentratie kan dan als uitgangswaarde worden gebruikt indien tijdens de behandeling geen M-proteïne meer aantoonbaar is met

immuunfixatie en verdere follow-up met vrije lichte ketens wenselijk is (bijvoorbeeld in studieverband). Het is denkbaar dat bij recidief/progressie van de ziekte dit als eerste zichtbaar is in een afwijking in de SVLK, nog voordat het M-proteïne gaat stijgen en er klinische symptomen zijn. Er is echter geen bewijs



Figuur 1. Stroomschema voor gerichte aanvraag screening monoklonaal immuunglobuline en follow-up. AGE= agarosegelelektroforese, CE=capillairelektroforese, LCMM='light chain' multipel myeloom, LCDD='light chain deposition disease', POEMS=syndroom gekenmerkt door polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, M-proteïne, 'skin changes', SVLK=serumvrijelichteketen.

dat de overleving verbetert bij vroegtijdig signaleren van een recidief of progressie van de ziekte.

Frequentie van laboratoriumbepalingen tijdens follow-up

De frequentie waarmee M-proteïne, Bence-Jones en SVLK worden geanalyseerd, is afhankelijk van de fase van de ziekte. Tijdens behandeling kan na iedere kuur of eenmaal per maand worden geëvalueerd. Frequentere bepaling lijkt, mede gezien de kinetiek van het M-proteïne, niet zinvol. Indien de patiënt niet wordt behandeld, kan de frequentie eenmaal per 2-3 maanden zijn, mede op geleide van de remissie-status en de remissieduur. Indien het een 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS) betreft, kan deze frequentie nog lager zijn.

Risicostratificatie

Hoewel bekend is dat op het moment van diagnose de concentratie SVLK een onafhankelijke risicofactor is voor de totale overleving, bevelen wij SVLK-bepaling voor deze indicatie niet aan, aangezien het momenteel de therapiekeuze en frequentie van follow-up niet beïnvloedt.¹⁸ Tevens is onduidelijk wat grenswaarden zouden moeten zijn voor laag, intermediair en hoog risico, en dient mogelijk ook met apparatuurafhankelijke waarden rekening te worden gehouden.¹⁹

Kwantificering

Het doel van kwantificering van M-proteïne is om de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor start therapie te kunnen vervolgen ter evaluatie van het succes van de therapie, en aansluitend in de follow-up voor het vaststellen van progressie van de ziekte. De absolute waarde heeft beperkte klinische betekenis. Bij diagnose is de hoeveelheid M-proteïne ondergeschikt aan het percentage klonale plasmacellen en orgaan/weefselschade voor het stellen van een behandelindicatie.¹

Voor kwantificering van het M-proteïne wordt geadviseerd om densitometrie toe te passen, met substractie van polyklonaal immuunglobuline. Indien densitometrie niet mogelijk is, omdat het M-proteïne onder een andere eiwitband in het spectrum valt, kan een immuunchemische techniek worden gebruikt, waarbij de totale concentratie (monoklonaal en polyklonaal) immuunglobuline van een bepaalde klasse wordt be-

paald. Bij relatief veel polyklonaal immuunglobuline is de waarde van een immuunchemische techniek beperkt. Men dient dan bij een positieve immunifixatie te vermelden dat het M-proteïne nog wel aanwezig is, maar niet te kwantificeren valt. Dit hoeft dan nog niet te betekenen dat de waarde van het M-proteïne lager is dan 1-2 g/l. Immunochemische technieken voor IgM geven vaak een (forse) overschatting van de hoeveelheid immuunglobuline.²⁰ Het laboratorium dient in de rapportage nadrukkelijk te vermelden wanneer deze techniek is gebruikt voor kwantificering van het M-proteïne.

Voor follow-up dient, indien mogelijk, tot 1-2 g/l te worden gekwantificeerd in serum en indien follow-up in urine gewenst is tot 0,2 g/24 uur en 0,1 g/24 uur voor AL-amyloïdose.* Wanneer het M-proteïne in serum nog wel met immunifixatie aantoonbaar is, maar niet is te kwantificeren, rapporteert het laboratorium de uitslag als <1-2 g/l.

Indien een patiënt wordt overgeplaatst naar een ander ziekenhuis kan het zinvol zijn om eenmalig een monster te laten analyseren op de concentratie van het M-proteïne/SVLK/Bence-Jones in beide ziekenhuislaboratoria, aangezien er significante interlaboratoriaverschillen kunnen zijn. Ook bij het uitvoeren van multicenterstudies dient men zich bewust te zijn van deze interlaboratoriaverschillen.

* *Het laboratorium wordt geadviseerd om een ondergrens van 0,2 g/24 uur aan te houden voor alle aanvragen. Indien de aanvraag een AL-amyloïdose betreft, dient de clinicus dit aan te geven bij het laboratorium, zodat de rapportage in dat geval kan plaatsvinden tot 0,1 g/24 uur.*

Conclusies

Met de komst van de SVLK-analyse is er een nieuwe gevoelige parameter gekomen voor het aantonen van de aanwezigheid van een monoklonale B-cel-populatie. De SVLK-bepaling heeft met name toegevoegde waarde bij het screenen van patiënten met verdenking op lichtketen-MM, LCDD, AL-amyloïdose, plasmocytoom of onverklaarde osteoporose, en het vervolgen van deze groep patiënten indien zij geen meetbaar Bence-Jones hebben. Het is op dit moment niet kosteneffectief om bij iedere patiënt met verdenking op een monoklonale gammopathie een SVLK-analyse te verrichten. Screenen met SVLK kan

leiden tot onnodig veel kostbaar (vervolg)onderzoek. Met de komst van de internationale responscriteria zijn er eenduidige richtlijnen vastgesteld voor follow-up van patiënten met een monoklonale gammopathie. In de dagelijkse klinische praktijk hoeven echter niet altijd alle meetbare parameters bij een patiënt te worden vervolgd.

Het is evident dat voor diagnostiek naar een monoklonaal immuunglobuline nauw overleg dient te zijn tussen de kliniek en het laboratorium. Men dient afspraken te maken over het te voeren beleid wat betreft screening op en kwantificering en rapportage van monoklonale immuunglobulinen, en de te vervolgen parameter(s) bij follow-up. De huidige richtlijn kan hierbij als uitgangspunt worden genomen. Goed overleg tussen clinicus en laboratoriumspecialist bevordert doelmatig en kosteneffectief onderzoek naar monoklonale immuunglobulinen.

Referenties

1. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Brit J Haematol* 2003;121:749-57.
2. Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Gertz MA, et al. Update on recommendations for assessing response from the third international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:380-3.
3. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International agency for research on cancer, 2008, ISBN 978-92-832-2431-0.
4. Piehler AP, Gulbrandsen N, Kierulf P, Urdal P. 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* 2008;54:1823-30.
5. Fulton RB, Fernando SL. Serum free light chain assay reduces the need for serum and urine immunofixation electrophoresis in the evaluation of monoclonal gammopathy. *Ann Clin Biochem* 2009;46:407-12.
6. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009;55:1517-22.
7. Bakker AJ, Bierma-Ram A, Elderman-Van der Werf C, Strijdhoff ML, Van Zanden JJ. Screening for M-proteinemia: serum protein electrophoresis and free light chains compared. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1507-11.
8. Durie BG, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
9. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
10. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.
11. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2006;52:1743-8.
12. Beetham R, Wassell J, Wallage MJ, Whiteway AJ, James JA. Can serum free light chains replace urine electrophoresis in the detection of monoclonal gammopathies? *Ann Clin Biochem* 2007;44:516-22.
13. Giarin MM, Giaccone L, Sorasio R, Stiligoj C, Amoroso B, Cavallo F, et al. Serum free light chain ratio, total κ/λ ratio, and immunofixation results are not prognostic factors after stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. *Clin Chem* 2009;55:1510-6.
14. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol* 2005;79:319-28.
15. Dispenzieri A, Zhang L, Katzmann JA, Snyder M, Blood E, DeGoey R, et al. Appraisal of immunoglobulin free light chain as a marker of response. *Blood* 2008;111:4908-15.
16. Briand P-Y, Decaux O, Caillon H, Grosbois B, Le Treut A, Guenet L. Analytical performance of the serum free light chain assay. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:73-9.
17. De Kat Angelino CM, Raymakers R, Teunissen MA, Jacobs JF, Klasen IS. Overestimation of serum κ free light chain concentration by immunonephelometry. *Clin Chem* 2010;56:1188-90.
18. Snozek CL, Katzmann JA, Kyle RA, Dispenzieri A, Larson DR, Themeau TM, et al. Prognostic value of the serum free light chain ratio in newly diagnosed myeloma: proposed incorporation into the international staging system. *Leukemia* 2008;22:1933-7.
19. Pattenden RJ, Rogers SY, Wenham PR. Serum free light chains: the need to establish local reference intervals. *Ann Clin Biochem* 2007;44:512-5.
20. Murray DL, Ryu E, Snyder MR, Katzmann JA. Quantitation of serum monoclonal proteins: relationship between agarose gel electrophoresis and immunonephelometry. *Clin Chem* 2009;55:1523-9.

Ontvangen 6 april 2011, geaccepteerd 13 april 2011.