

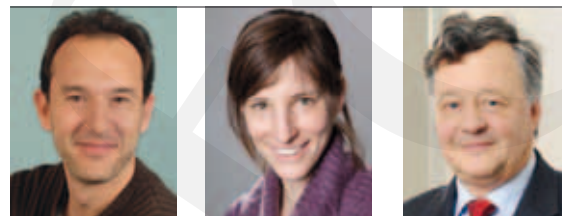
Monoklonale Gammopathien

Klinische Assoziation und Labordiagnostik

Monoklonale Gammopathien sind eine labordiagnostische/klinische Entität, welche aus einer abnormen, klonalen Proliferation von differenzierten Plasmazellen oder B-Zellen entsteht und mit dem Vorkommen eines monoklonalen Immunglobulins (auch M-Komponente, M-Protein, früher Paraprotein) im Serum und/oder Urin einhergeht. Häufig werden monoklonale Gammopathien zufällig während einer Routineuntersuchung oder im Rahmen einer Abklärung eines klinischen Zustands entdeckt.

Die grosse Mehrheit der M-Proteine tritt als intaktes Immunglobulin auf, bestehend aus zwei Schwerketten identischen Isotyps (γ bei IgG, α bei IgA, μ bei IgM, δ bei IgD oder ϵ bei IgE), die an zwei Leichtketten (entweder λ oder κ) gekoppelt sind. Gelegentlich werden zwei verschiedene monoklonale intakte Immunglobuline, eine so genannte biklonale Gammopathie, oder isolierte monoklonale freie Leichtketten, als Leichtketten Gammopathie bezeichnet, nachgewiesen (je ca. 5 bis 6% der Fälle, Abb. 1A). Sehr selten sind isolierte monoklonale Schwerketten vorhanden. Als oligoklonale Gammopathie wird das Vorhandensein verschiedener M-Proteine im Serum beschrieben, die mit einer eingeschränkten Vielfältigkeit der produzierten Immunglobuline assoziiert sind. Diese Entität sollte von der polyklonalen physiologischen Immunglobulinsynthese unterschieden werden.

Mit geschätzt weit über einer Million Fälle pro Jahr in den USA (1), einer Inzidenzrate von demnach circa 400 Neuerkrankungen/100 000 pro Jahr, werden monoklonale Gammopathien relativ oft diagnostiziert. Als Ursache einer monoklonalen Gammopathie



Dr. sc. nat.
Luca Bernasconi
Aarau

Dr. phil. Esther
Mundwiler
Aarau

Prof. Dr. med.
Andreas Huber
Aarau

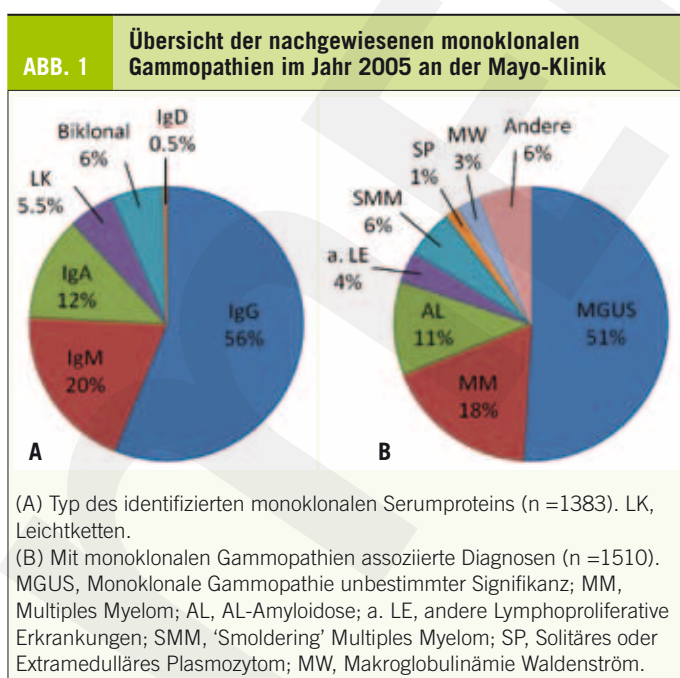
können verschiedene hämatologische Erkrankungen zugrunde liegen (Abb. 1B). Weitaus am häufigsten werden sogenannte „Monoklonale Gammopathien unbestimmter Signifikanz“ (MGUS) nachgewiesen mit einer altersabhängigen Prävalenz von 3–4% bei über 50-Jährigen, ca. 5% bei über 70-Jährigen und ca. 9% bei über 85-Jährigen (2).

Als MGUS wird das Vorhandensein einer monoklonalen Gammopathie von weniger als 30 g/l im Serum bei asymptomatischen Patienten bezeichnet (d.h. Abwesenheit der sogenannten CRAB-Symptome: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder Knochenläsionen). Es handelt sich hier um einen „prä-malignen“ Zustand mit einer Progressionsrate zum Multiplen Myelom (MM) von ca. 1% pro Jahr. CRAB-asymptomatische Patienten mit hochkonzentrierten monoklonalen Gammopathien (≥ 30 g/l) werden als „Smoldering Multiples Myelom“ (SMM) klassifiziert. Solche Patienten zeigen eine Progressionsrate zum MM von ca. 10% pro Jahr und sollten daher engmaschig kontrolliert werden (3).

Das MM mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 4–5 Neuerkrankungen/100'000 pro Jahr ist mit rund 1% aller Krebsfälle die zweithäufigste hämatologische Krebserkrankung in der Schweiz (4). Neben der Assoziation mit anderen malignen Krankheitsbildern wie AL-Amyloidose oder Makroglobulinämie Waldenström können monoklonale Gammopathien auch klinisch stumm und transient sein (z.B. bei Infektionserkrankungen oder nach Stammzell-Transplantation, Tab. 1).

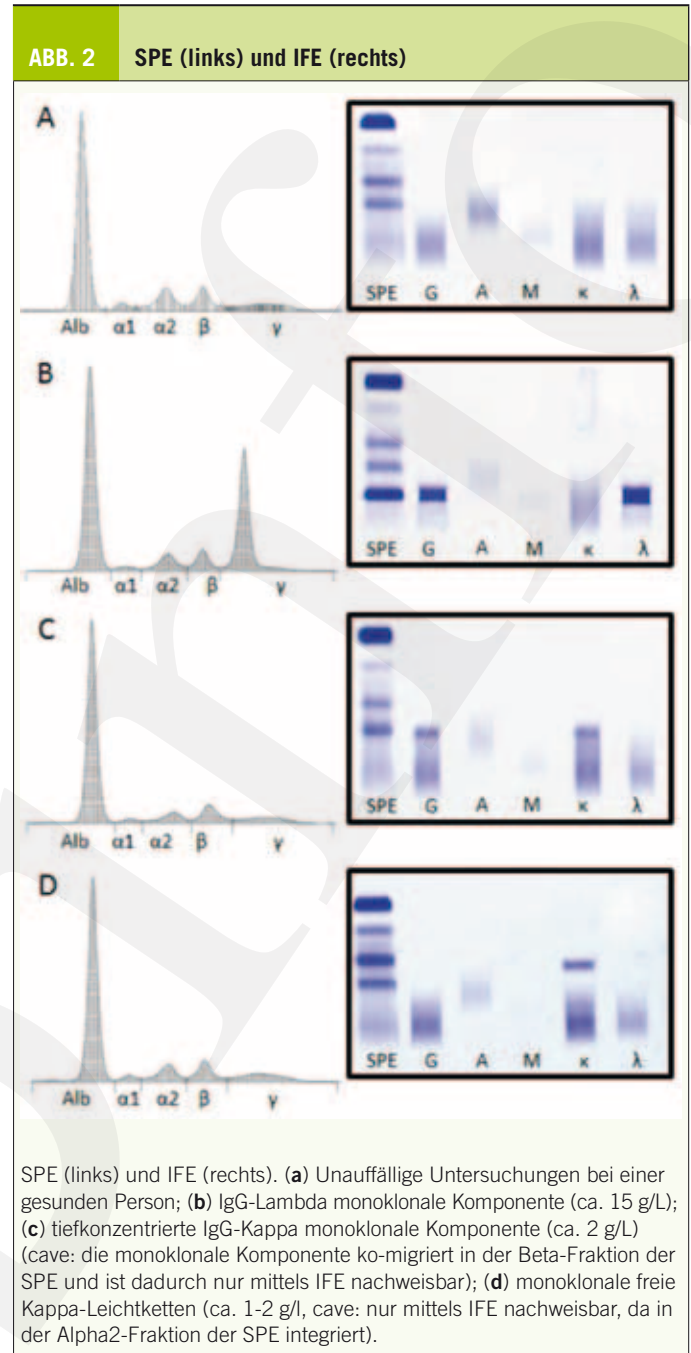
Labordiagnostik

Für die Identifikation und Quantifizierung von monoklonalen Komponenten stehen dem Kliniker unterschiedliche Labormethoden zur Verfügung. Neben der gut etablierten Serumproteinelektrophorese (SPE) und der Immunfixationselektrophorese (IFE) im Serum und im Urin haben kürzlich eingeführte Tests für die Quantifizierung der freien Leichtketten im Serum die Abklärungsstrategien für monoklonale Gammopathien verändert. Alle diese Methoden weisen erhebliche Unterschiede in Bezug auf Komplexität, Laboraufwand, benötigtes technisches und interpretatives Wissen, Kosten – und nicht zuletzt – in Bezug auf ihre analytischen Eigenschaften (Sensitivität und Spezifität) auf. Entscheidend für die optimale Methodenauswahl ist der klinische



TAB. 1 Klinische Assoziation von monoklonalen Gammopathien		
Klinisch manifest		
Maligne B-Zell-Neoplasien	Plasmazell-Myelom/Multiples Myelom	
	Myelom-Varianten	Nicht sezernierendes Myelom
		Smoldering Myelom
		Plasmazell-Leukämie
	Plasmazytom	Solitäres Plasmazytom
		Extramedulläres Plasmazytom
	Osteosklerotisches Myelom	
	POEMS Syndrom	
	Lymphoproliferative Erkrankungen	Lymphoplasmazytisches Lymphom Makroglobulinämie Waldenström
		Andere Non-Hodgkin-Lymphome
Schwerkettenkrankheit		
Erkrankungen abhängig von den M-Proteineigenschaften	AL-Amyloidose	
	Light/Heavy chain deposition disease (L/HcDD)	
	Kryoglobulinämie (Typ I/II)	
	Polyneuropathien	
Klinisch stumm und chronisch		
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)		
Klinisch stumm und transient		
Infektionen		
Therapie-assoziierte (u. a. Immunsuppressiva, Stammzell-Transplantation)		

(modifiziert nach 9, 10)



Kontext, in dem die Analytik eingesetzt werden soll (z. B. Screening bei Verdacht auf Multiples Myelom oder AL-Amyloidose, Verlaufskontrolle einer bekannten monoklonalen Gammopathie). Deshalb ist der Informationsaustausch zwischen Arzt und Labor entscheidend für die Auswahl des optimalen analytischen Abklärungsprozesses.

Methoden zur Identifikation und Charakterisierung von M-Proteinen

„Screening Panels“ für monoklonale Gammopathien

In einer Studie von Katzmann und Kollegen aus dem Jahr 2009 wurde die Sensitivität von unterschiedlichen Methodenkombinationen („Screening Panels“) für monoklonale Gammopathien untersucht. Ihre Daten zeigten, dass, mit Ausnahme von AL-Amyloidose, eine virtuell 100%ige Sensitivität für proliferative Plasmazellerkrankungen wie MM, SMM und Lymphoplasmazytisches Lymphom/

Makroglobulinämie Waldenström durch die Kombination von SPE, IFE und freien Leichtketten im Serum (sFLC) erreicht werden kann. Beim klinischen Verdacht auf eine AL-Amyloidose kann mit dem zusätzlichen Einsatz einer 24h-Urin Immunfixation eine Sensitivität von ca. 98% erreicht werden (5).

Die Serum-Proteinelektrophorese und Immunfixation

Die Agarosegel-/Kapillar-SPE sind sehr gut etablierte „first-line screening“ Methoden für den Nachweis von monoklonalen Proteinen. Diese migrieren meist als scharf definierte Banden, welche in der densitometrischen Darstellung am häufigsten in der Beta- oder Gamma-Fraktion als ein „sogenannter M-Gradient“ erscheinen (Abb. 2). Obwohl geeignet für den Nachweis von hochkonzentrierten monoklonalen Proteinen, weist die isolierte Verwendung der SPE als initiales Screening für monoklonale Gammopathien eine ungenügende Sensitivität auf. Tiefkonzentrierte monoklo-

nale Komponenten (z. B. monoklonale freie Leichtketten, Abb. 2D), welche die gleichen elektrophoretischen Eigenschaften wie andere Serumproteine besitzen (z. B. die der Beta-Fraktion, Abb. 2C), werden von diesen letzteren maskiert und entgehen der Detektion. Ausserdem können bestimmte Proteine (z. B. Fibrinogen bei der Verwendung von Plasma anstatt Serum) eine monoklonale Gammopathie vortäuschen. Der komplementäre Einsatz der IFE ermöglicht in solchen Fällen die Sensitivität und Spezifität der SPE zu erhöhen. Diese qualitative Methode erlaubt anhand spezifischer Antiseren die Typisierung des M-Proteins in Bezug auf ihre Leicht- und Schwerekettenzusammensetzung.

Bestimmung der freien Leichtketten im Serum

Die Einführung eines automatisierten Immunoassays für die Bestimmung der sFLC (Freelite, The Binding Site, UK) vor ca. 15 Jahren hat die Sensitivität des Screenings, speziell im Fall des Leichtketten-Myeloms und der AL-Amyloidose, erheblich verbessert. Die erhöhte analytische Sensitivität des sFLC-Tests erlaubt die separate Quantifizierung der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten auch beim gesunden Plasmazellkompartiment. Es konnte gezeigt werden, dass ein abnormer Kappa/Lambda-Quotient (kleiner als 0.26 oder grösser als 1.65) als Surrogatmarker für die Sekretion von monoklonalen freien Leichtketten angewendet werden kann. Der Quotient wird häufig vor der Sättigung der renalen Reabsorption der freien Leichtketten abnorm, d.h. vor dem Erscheinen der monoklonalen freien Leichtketten im Urin. Demzufolge wurde die Bestimmung der freien Leichtketten in Kombination mit dem SPE und IFE bei der initialen Abklärung einer monoklonalen Gammopathie in den aktuellen Empfehlungen der International Myeloma Working Group (IMWG) aufgenommen und hat die 24h-Urinenuntersuchung in der Praxis abgelöst (6). Zudem ist die Freie-Leichtkettenbestimmung nun Bestandteil der neuen internationalen und schweizerischen Diagnose-Kriterien zur Definition des Multiplen Myeloms (7, 8).

Quantifizierung von monoklonalen Komponenten

Die Quantifizierung der monoklonalen Komponente gehört zu den Kriterien für die Diagnose und Verlaufskontrolle von proliferativen Plasmazellerkrankungen. Sie erlaubt die Abschätzung der Tumorlast und ist für die Verlaufs- und Therapiekontrolle der bestgeeignete nicht-invasive Laborparameter. Zur Abschätzung der Konzentration eines mittels SPE gut definierten monoklonalen Immunglobulins eignet sich die densitometrische Quantifizierung des M-Gradienten mittels SPE am besten. Bei oligosekretorischen oder rein Leichtketten-sezernierenden Myelomen ist die Verwendung des sFLC-Tests angezeigt.

Ergänzend sollte gleichzeitig die Bestimmung der nicht involvierten, polyklonalen Immunglobuline stattfinden. Dies ermöglicht, eine Knochenmarksuppression und damit auch einen sekundären Antikörpermangel festzustellen.

Neue Laborparameter

Seit kurzem ermöglicht ein neuer automatisierter Immunoassay (Heavylite, The Binding Site, UK), eine quantitative Bestimmung leichtkettenpezifischer Immunglobuline (IgG-/A-/M-Kappa; IgG-/A-/M-Lambda). Die Moleküle werden, ähnlich wie bei der Bestimmung der freien Leichtketten, paarweise (z. B. IgG-Kappa/

IgG-Lambda) errechnet. Dieser Test hat – im Vergleich zu den gewöhnlichen Quantifizierungsmethoden von monoklonalen Komponenten – den Vorteil, weniger laboraufwändig zu sein und gleichzeitig eine Aussage bezüglich Klonalität, Konzentration und Immunsuppression zu liefern. Des Weiteren weist Heavylite massgebliche Vorteile für die Verlaufskontrolle monoklonaler Komponenten auf, welche mittels herkömmlicher Methoden schwierig zu quantifizieren sind (z. B. monoklonale IgA-Komponenten, die in der Beta-Fraktion ko-migrieren). Offizielle Empfehlungen bezüglich des Einsatzes dieser neuen Methode sollten demnächst erscheinen.

Dr. sc. nat. Luca Bernasconi

Abteilungsleiter Klinische Immunologie und Klinische Chemie Institut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau, Tellstrasse, 5001 Aarau
luca.bernasconi@ksa.ch

Dr. phil. Esther Mundwiler

Prof. Dr. med. Andreas Huber
Institut für Labormedizin,
Kantonsspital Aarau AG, Aarau

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag erklärt.

Take-Home Message

- ◆ Monoklonale Gammopathien werden häufig als Zufallsbefund entdeckt
- ◆ Monoklonale Gammopathien können mit unterschiedlichen klinischen Zuständen einhergehen
- ◆ Die Kombination der Proteinelektrophorese, Immunfixation und freien Leichtketten im Serum erlaubt eine proliferative Plasmazellerkrankung mit sehr hoher Sensitivität nachzuweisen (Ausnahme: AL-Amyloidose)

Literatur:

1. Keren, D.F., et al., Guidelines for clinical and laboratory evaluation patients with monoclonal gammopathies. Arch Pathol Lab Med, 1999. 123(2): p. 106-7.
2. Kyle, R.A. and S.V. Rajkumar, Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Br J Haematol, 2006. 134(6): p. 573-89.
3. Kyle, R.A., et al., Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am, 2014. 28(5): p. 775-90.
4. Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 2013. 49(6): p. 1374-403.
5. Katzmann, J.A., et al., Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem, 2009. 55(8): p. 1517-22.
6. Dimopoulos, M., et al., Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. Blood, 2011. 117(18): p. 4701-5.
7. Rajkumar, S.V., et al., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol, 2014. 15(12): p. e538-48.
8. Samaras, P., et al., Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. Swiss Med Wkly, 2015. 145: p. w14100.
9. Hess, U. and I.A. Heijnen, [Monoclonal gammopathies—from MGUS to myeloma]. Ther Umsch, 2004. 61(2): p. 161-7.
10. Swerdlow, S.H., I.A.f.R.o. Cancer, and W.H. Organization, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2008: International Agency for Research on Cancer.



Evidenz¹⁻⁴ Erfahrung²⁻⁵ Xarelto[®]

Wirksamkeit und Sicherheitsprofil bei nvVHF in Real-Life bestätigt¹⁻⁴

Das meistverschriebene NOAK in der Schweiz und weltweit⁵

 **Xarelto**[®]
rivaroxaban

nvVHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern, NOAK = neue orale Antikoagulantien.

Referenzen: 1. Fachinformation Xarelto[®] Schweiz (Stand Februar 2014). 2. Beyer-Westendorf et al., Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124(6): 955–62. 3. Tamayo et al. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27'467 Patients Taking Rivaroxaban. *Clin Cardiol.* 2015; 38 (2): 63–68. 4. Camm et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv466 [Epub ahead of print]. 5. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales December 2014.

Gekürzte Fachinformation Xarelto[®] (Rivaroxaban): Direkter Faktor Xa-Inhibitor **Z:** Filmtabl. zu 10, 15 und 20 mg Rivaroxaban. **I:** a) Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen a. d. unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen. b) Behandlung von Lungenembolie (LE) und tiefer Venenthrombose (TVT) sowie Prophylaxe rezidivierender TVT und LE. c) Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe system. Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. **D:** a) 1x/Tag 10 mg. b) 2x/Tag 15 mg für die ersten 21 Tage, gefolgt von 20 mg 1x/Tag c) 1x/Tag 20 mg; bei Krea-Cl 15–49 ml/min: 1x/Tag 15 mg. 15 mg und 20 mg während Mahlzeit einnehmen. **KI:** Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe, akute bakt. Endokarditis, klin. sign. aktive Blutungen, schw. Lebererkrankung/Leberinsuffizienz (LI) mit relev. erhöhtem Blutungsrisiko; leichte LI in Komb. mit Koagulopathie, dialysepflicht. Niereninsuffizienz (NI), akute gastrointestinale (GI) Ulzera oder GI ulzerative Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit. **W:** Komedikation (siehe «IA»); <18 Jahre; künstl. Herzklappen; d. Hämostase beeinfl. Arzneimittel. **VM:** NI (Krea-Cl 15–29 ml/min) od. NI in Komb. mit Arzneimitteln, die den Xarelto[®]-Plasmaspiegel erhöhen, erhöhtes Risiko unkontrollierter Blutungen und hämorrhag. Diathese, kurz zurückliegender hämorrhag. Schlaganfall, intrakran. o. intrazerebr. Hämorrhagie, kürzlich aufgetretene GI Ulzera/ulzerative Erkrankungen, schwere unkontrollierte Hypertonie, vask. Retinopathie, intraspinale o. intrazerebr. Gefässanomalien, kurz zurückliegende Hirn-, Spinal-, Augen-OP, Bronchiektasie oder pulmonale Blutung in der Anamnese, Spinalanästhesie und -punktion, mind. 24 Stunden vor invasiven Verfahren/chirurgischen Eingriffen absetzen, gleichzeitige Gabe von d. Hämostase beeinfl. Arzneimitteln. **Häufige UAW:** Blutungen, Anämie, Schwindel, Kopfschmerz, Augenblutungen, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysis, Nausea, Obstipation, Durchfall, Leberenzym erhöhungen (ASAT, ALAT), Pruritus, Rash, Schmerzen i. d. Extrem., Fieber, periph. Ödem, Asthenie. **IA:** Starke CYP 3A4 + P-gp-Inhib. (Ritonavir, Ketoconazol), starke CYP 3A4 + P-gp-Induk. (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut), d. Hämostase beeinfl. Arzneimittel. **Stand d. Information:** Feb. 2014. Packg.: 10 mg à 10 und 30; 15 mg und 20 mg à je 14, 28 o. 98 Filmtabl.; jew. Klinikpackung 10x 1 Filmtabl. (B), kassenzulässig. Für weitere Informationen siehe www.swissmedinfo.ch. Vertrieb: Bayer (Schweiz) AG, Bayer Healthcare, Grubenstr. 6, 8045 Zürich. L.CH.HC.04.2014.0413-DE/FR/IT