

Monoklonale Gammopathie: Schwer- und leichtkettenspezifische Analyse mit Hevylite™ und Freelite™

Medizinischer Hintergrund

Monoklonale Gammopathien (Paraproteinämien) sind mit der monoklonalen Proliferation von Plasmazellen assoziiert, wobei es zur Sekretion von elektrophoretisch und immunologisch einheitlichen Immunglobulinen kommt. Da alle monoklonalen Gammopathien entweder neoplastisch oder potentiell neoplastisch sind, ist die Unterscheidung zwischen monoklonalen und polyklonalen Gammopathien – denen entzündliche oder reaktive Prozessen zu Grunde liegen – von entscheidender klinischer Bedeutung.

Die monoklonalen Gammopathien schliessen ein breites Spektrum von Erkrankungen ein, das von der häufig gutartigen Monoklonalen Gammopathie Unbestimmter Signifikanz (MGUS, über 51%) bis zum Multiplen Myelom (MM, circa 18%) oder zur Leichtketten-Amyloidose (AL, circa 11%) mit schlechter klinischer Prognose reicht. Über 50% der gefundenen M-Proteinen sind vom Typ IgG. Entsprechend den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) liegt ein MGUS vor, wenn alle drei Kriterien erfüllt sind: (1) das Serum M-Protein < 3g/100 ml ist, (2) der Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark < 10% ist, (3) Endorganschäden fehlen. (Br J Haematol 2003; 121: 749 – 757)

Ein MGUS findet sich bei circa 1% der über 50-Jährigen und bei circa 3% der über 70-Jährigen. Da diese Patienten ein durchschnittliches Risiko von etwa 1% pro Jahr für eine Progression in eine maligne Plasmazell- bzw. B-Lymphozyten-Erkrankung haben, sollten sie regelmäßig überwacht werden.

Diagnostik

Die Immunfixation (IFE) gilt als Goldstandard, um das Vorhandensein eines monoklonalen Paraproteins zu bestätigen und es entsprechend seiner Schwer- und Leichtketten zu charakterisieren. Neben der Immunfixation (IFE) im Serum und im 24h-Urin hat sich seit 2000 die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum (free light chains / sFLC, **Freelite™**) etabliert. Eine abnorme sFLC-Ratio findet sich bei fast allen Plasmazell-Erkrankung und noch bei 30% der MGUS. Im Jahr 2009 gab die IMWG eine Leitlinie zum Gebrauch von sFLC bei der Diagnose und beim (Therapie-)Management von MM sowie verwandter Erkrankungen heraus. Die wesentlichen Vorteile für den Einsatz der Serum FLC-Bestimmung (Freelite™) sind demnach:

- der prognostische Wert für MM, für das „Smoldering“ MM, für das solitäre ossäre Plasmazytom und für die Risikoabschätzung einer Progression bei der MGUS.
- Beim Screening auf eine monoklonale Gammopathie ersetzt der sFLC-Test in Verbindung mit der IFE und der Serumelektrophorese die Untersuchung des 24h-Urins (außer es wird klinisch eine AL vermutet). Die elektrophoretische Analyse (IFE) des 24h-Urins muss jedoch dann erfolgen, wenn eine monoklonale Gammopathie diagnostiziert wurde.
- Verlaufskontrolle bei Patienten mit einem oligosekretorischem Myelom.

Da es sich bei der Immunfixation (IFE) um eine qualitative Analyse zum Nachweis eines M-Proteins und dessen Charakterisierung handelt,

ermöglicht die IFE keine quantitative Bestimmung. Außerdem ist ihre Sensitivität limitiert.

Jetzt gibt es jedoch Antiseren wie **Hevylite™**, die Epitope an der Verbindung zwischen konstanten Regionen der Schwer- und Leichtketten (anti-heavy/light-chain (HLC)) erkennen, und die spezifisch für jedes Immunglobulin-Molekül sind (IgGκ, IgGλ, IgAκ, IgAλ, IgMκ, IgMλ). Dabei wird die paarweise Bestimmung von IgH Kappa und IgH Lambda als HLC-Ratio angegeben. Erste klinische Untersuchungen legen nahe, dass der sHLC-Test einen ähnlichen analytischen Vorteil haben wird wie der sFLC-Test, weil er quantitativ die κ/λ-Ratio intakter Immunglobuline erfasst und damit eine quantitative Einschätzung der Klonalität der intakten Immunglobuline möglich macht.

Während die quantitative Messung der Immunglobuline-Klassen mit nephelometrischer Methode keine Abgrenzung des monoklonalen Proteins vom Hintergrund der polyklonalen Immunglobulinen erlaubt, korreliert die HLC-Ratio deutlich besser mit dem monoklonalen Protein und daher mit der Tumormasse. Die Bestimmung der HLC-Ratio kann somit eine sehr sensitive Methode zur Überwachung von Myelom-Patienten zur Rezidiverkennung, zum Monitoring des Therapieverlaufs und zur Erkennung einer Resterkrankung sein.

Erste Daten aus der MAYO-Klinik zeigen, dass die isotypspezifische HLC-Paar-Suppression (z.B. Suppression von nicht-klonalem IgG-Lambda beim IgG-Kappa-MGUS), d.h. Verschiebung der HLC-Ratio zu Gunsten des involvierten monoklonalen Immunglobulins ein prognostischer Faktor zur Einschätzung der Progression beim IgG-MGUS ist. (J Katzmann et al. Poster, 51. ASH Annual Meeting, 2009)

Referenzbereich

HLC Ratios	Median (95% Bereich)
IgAκ/IgAλ	1.27 (0.80 – 2.04)
IgGκ/IgGλ	1.87 (0,98 – 2,75)
IgMκ/IgMλ	1.59 (0.96 – 2.30)

Methode: Immunnephelometrischer Test Hevylite™

Material: Serum: 0,5 ml

Abrechnung

Kassenleistung gem. EBM Ziff. 32462 (je IgA, IgG, IgM)
GOÄ-Ziff. A3744 (je IgA, IgG, IgM)

Ansprechpartner

Dr. med. Bettina Eberhard Tel.: 0231 · 9572 – 300

Literatur

1. Dispenzieri A et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* (2009) 23, 215-224.
2. Bradwell AR et al. Assessment of monoclonal gammopathies by nephelometric measurement of individual immunoglobulin kappa/lambda ratios. *Clinical Chem* (2009) 55, 1646-1655.