

Monoklonale Gammopathien - Update

Einleitung

Die International Myeloma Working Group (IMWG) vollzog im Jahr 2014 mit den aktualisierten Kriterien für die Diagnose eines Multiplen Myeloms einen Paradigmenwechsel [1,2]. Die klassischen CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen) wurden mit Malignitäts-Biomarkern (Frühindikatoren) ergänzt, so dass bereits asymptomatische Patienten mit einem hohen Progressionsrisiko von einer Therapie profitieren können (Tabelle 1). Dabei eignet sich als Marker zur Einschätzung des Progressionsrisikos vor allem die freie Leichtketten-Ratio (FLC-Ratio) [3]. Beispielweise spricht eine involvierte/nicht-involvierte FLC-Ratio ≥ 100 bei einem smouldering Multiplen Myelom (SMM) für eine hohe Progressionswahrscheinlichkeit und stellt somit eine Therapie-Indikation dar. Auch bei einer Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) eignet sich die FLC-Ratio zusammen mit der M-Protein-Konzentration und dem M-Protein-Typ zur Einschätzung des Progressionsrisikos und hilft gleichzeitig bei der Festlegung des Nachsorge-Intervalls (siehe Tabelle 3) [4].

Aufgrund der aktualisierten Kriterien der IMWG erfolgte eine Überarbeitung der Abklärungsstrategie und der Befundung der betroffenen Parameter.

Empfehlungen

- Zum **Nachweis einer monoklonalen Gammopathie** werden aufgrund der hohen Sensitivität und der gleichzeitigen Erfassung der Leichtketten-MGUS die gemeinsame Durchführung der Serumeiweisselektrophorese, Immunfixation und der FLC-Ratio empfohlen. Die isolierte Durchführung der Serumeiweisselektrophorese als Screeningtest gilt heutzutage aufgrund der ungenügenden Sensitivität als obsolet.
- Bei einer **neu diagnostizierten Non-IgM monoklonalen Gammopathie**, werden die Bestimmung von Calcium, Kreatinin inkl. Clearance und Hämoglobin zum laborchemischen Ausschluss von Endorganschäden (CRAB-Kriterien) sowie zum Staging gemäss den Guidelines 'The International Staging System' komplettierend das beta-2 Mikroglobulin und Serum-Albumin empfohlen.
- Bei **IgM monoklonalen Gammopathien** gelten andere Kriterien (Anämie, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Hyperviskositäts-Zeichen, Allgemeinsymptome) zur Erfassung von Endorganschäden als die bereits erwähnten CRAB-Kriterien. Folglich wird die Bestimmung des Hämoglobins zum Ausschluss einer Anämie komplementierend zu den restlichen Kriterien empfohlen.
- Bei einer **neu diagnostizierten MGUS** werden die Risikoeinstufung und Nachsorge gemäss Tabelle 3 empfohlen.



Übersichten

Tabelle 1: Neue Definition Multiples Myelom (Non-IgM)	
Histologischer Befund	Klonale Plasmazellen (Knochenmark) $\geq 10\%$ oder Biopsie-bestätigtes Plasmozytom der Knochen oder extramedullär
PLUS MIND. 1 KRITERIUM	
CRAB-Kriterien	<ul style="list-style-type: none">• Hyperkalzämie: Serumkalzium > 0.25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder 2.75 mmol/l• Niereninsuffizienz: Kreatinin-Clearance < 40 ml pro min oder Serumkreatinin > 177 μmol/l• Anämie: > 20g/l unter dem unteren Normwert oder Hb < 100 g/l• Knochenläsionen: ≥ 1 Läsion mittels Röntgenaufnahme, CT oder PET-CT
ODER MIND. 1 KRITERIUM	
Biomarker	Nachweis einer oder mehrerer der folgenden Biomarker:
	<ul style="list-style-type: none">• Involvierte/uninvolvierte FLC-Ratio ≥ 100 + involvierte FLC ≥ 100 mg/l• Klonale Plasmazellen (Knochenmark) $\geq 60\%$• > 1 fokale Läsion (MRT)

Tabelle 2: Definition MGUS & SMM	
MGUS (Non-IgM)	M-Protein < 30 g/L Klonale Plasmazellen (Knochenmark) $< 10\%$ Absenz von CRAB-Kriterien und Biomarkern
Leichtketten MGUS	Abnormale FLC-Ratio (< 0.26 oder > 1.65) Klonale Plasmazellen (Knochenmark) $< 10\%$ Keine monoklonale schweren Ketten (IgG, IgM, IgA, IgD) Absenz von CRAB-Kriterien und Biomarkern
Smoldering Multiples Myelom (SMM)	M-Protein > 30 g/L und/oder klonale Plasmazellen (Knochenmark) $> 10\%$ bis $< 60\%$ Absenz von CRAB-Kriterien und Biomarkern
Für IgM anstelle CRAB-Kriterien: Anämie, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Hyperviskositäts-Zeichen, Allgemeinsymptome	



Tabelle 3: MGUS Risikoeinstufung - Risikofaktoren

1. Abnorme FLC-Ratio
2. Serum M-Protein >15 g/l
3. Kein IgG-Typ

Risiko	Anzahl Risikofaktoren	Progressionsrisiko nach 20 Jahren	Empfohlene Verlaufskontrolle
Niedrig	0	2%	Nach 6 Monaten, dann alle 2 - 3 Jahren oder bei Progression
Niedrig - Mittel	1	10%	Nach 6 Monaten, dann jährlich
Mittel - Hoch	2	18%	
Hoch	3	27%	

Material: Serum

Preis: Freie Leichtketten im Serum Taxpunkte 2 x 37.00
Eiweisselektrophorese im Serum Taxpunkte 31.00 + 2.50
Immunfixation Taxpunkte 53.00

Auskunft: Dr. med. M. Mosimann, Dr. med. B. Feusi, Dr. med. N. Shayanfar,
Dr. med. P. Lodemann, Msc. A. Jaeger, Dr. med. G. Printzen

Literatur: [1] 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.
[2] Samaras P et al., Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 145:1, 2015.
[3] Kyrtonis, M.C., et al., Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma. *Semin Hematol*, 2009. 46(2): p. 110-7.
[4] Kyle, R.A., et al., Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 2010. 24(6): p. 1121-7.