

Dansk retningslinje for M-komponent analyser

GUIDELINES DSKB/DMSG 2012

I 2010 nedsatte Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) og Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) en arbejdsgruppe, som skulle kigge på harmonisering af M-komponent analyserne i Danmark og forsøge at udarbejde en dansk retningslinje for analyserne.

M-komponent analysering foretages på regionalt eller højt-specialiseret niveau på Rigshospitalet, i Herlev, Roskilde, Næstved, Odense, Vejle, Esbjerg, Århus, Holstebro og Aalborg. Hjørring og KPLL udfører analyser i formaliseret samarbejde (1).

M-komponent analyserne udføres i Danmark med forskellige analysemetoder og på forskelligt udstyr. Dertil kommer, at de enkelte laboratorier hidtil har haft deres egne retningslinjer og traditioner for tolkning og svarafgivelse.

Harmonisering af analyserne er betydningsfuld for patienter der monitoreres på forskellige laboratorier og i forhold til udarbejdelse af ensartede kliniske protokoller.

Følgende har deltaget i arbejdet:

Skrivegruppe

Holger J. Møller, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus (formand)
Henrik Gregersen, Hæmatologisk Afdeling, Ålborg
Lise Pedersen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Odense
Malene Bjerregaard Pass, Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde
Mikala Klok Jørgensen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved
Charlotte T. Hansen, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

DMSG

Henrik Gregersen, Hæmatologisk Afdeling, Ålborg
Niels Frost Andersen, Hæmatologisk Afdeling, Århus
Torben Plesner, Hæmatologisk Afdeling, Vejle
Dan Kristensen, Hæmatologisk Afdeling, Næstved
Peter Gimsing, , Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet
Niels-Aage Tøffner Clausen, Hæmatologisk Afdeling, Herlev
Charlotte T. Hansen, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

DSKB

Torleif Trydal, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg
Holger J. Møller, Klinisk Biokemisk Afdeling, Århus
Ole Aagaard, Klinisk Biokemisk Afdeling, Holstebro
Erik Dalsgaard Lund, Klinisk Biokemisk Afdeling, Vejle
Lars Nielsen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Esbjerg
Lise Pedersen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Odense
Malene Bjerregaard Pass, Klinisk Biokemisk Afdeling, Roskilde
Mikala Klok Jørgensen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved
Jens Bundgaard, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet
Niels Fogh-Andersen, Klinisk Biokemisk Afdeling, Herlev
Bent Lind, Klinisk Biokemisk Afdeling, KPLL

1. Undersøgelser ved mistanke om M-komponent-sygdom/myelomatose ("screeningsprøver", "første-gangsprøver")

1.1.

M-komponent undersøgelse bør udføres på patienter hvor der er klinisk mistanke om myelomatose dvs

- ved uforklaret anæmi, nyresvigt, hyperkalkæmi, hypersedimentatio
- ved påviste knoglemetastaser, patologisk fraktur eller knoglesmerter
- ved påvist hypogammaglobulinæmi
- ved isoleret øgning af en immunoglobulinklasse i serum som ikke forklares af andre tilstande eller sygdomme (2)

Undersøgelse for M-komponent udføres desuden i dag i en række kliniske situationer med henblik på at udelukke monoklonal gammopati:

- udredning for osteoporose
- udredning af polyneuropati
- udredning af amyloidose
- udredning af malignt lymfom
- udredning mhp sjældne monoklonale gammopatier fx isoleret plasmacytom, POEMS syndrom, kuldeagglutinin syndrom

1.2.

Der indsendes serum-prøve og der rekvireres NPU17675. Der bør samtidig (fx ved reflex-testning på laboratoriet) rekvireres immunologisk bestemt total IgG, IgA og IgM (NPU19814, NPU19795 og NPU19825). Måling af immunoglobuliner kan ikke erstatte M-komponent undersøgelse, men de er hensigtsmæssige i forhold til både den laboratoriemæssige og den kliniske tolkning af serum M-komponent. Undersøgelsen vil ikke påføre det udførende laboratorium en nævneværdig merudgift ¹.

¹ En opgørelse fra Odense Universitetshospital og Svendborg sygehus over bestilte serum M-komponenter i 2010 viste at IgAGM var rekvireret på 89% af de ca. 10800 indsendte prøver.

For OUH og Svendborg vil indførsel af reflekstestning medføre en merudgift på ca. 2 DKr. pr rekvireret P-M-komponent (baseret på en analysepris på 17 kr. pr. IgAGM).

1.3.

Der bør indsendes morgenurin eller anden koncentreret urin og rekvireres NPU17676 idet let kæde sygdom (Bence Jones proteinuri) sjældent kan ses på serum-elektroforese.

Patienter med Bence Jones proteinuri vil som regel have unormal koncentration af frie lette kæder i serum (FLC – se punkt 6.1.), men generel anvendelse af denne markør som første-gangsprøve kan ikke anbefales da antallet af falsk positive prøver ikke er kendt og bør underkastes nøjere undersøgelse (MTV).

1.4.

På serumprøven udfører laboratoriet protein-elektroforese, enten i traditionel agarose-gel (hvor proteinerne farves med fx amidoblack eller acid violet) eller med kapillær-elektroforese (hvor der skannes ved ca 214 nm). En eventuel M-komponent vil fremstå som et skarpt afgrænset ekstra bånd/top i gamma- eller beta-zonen eller i sjældne tilfælde i alfa-zonen. Grænsen hvor M-komponenten kan bestemmes med en rimelig præcision afhænger af beliggenheden i elektroferogrammet. Kvantitetsgrænsen forstås som det niveau hvor M-komponenten kan bestemmes kvantitativt med en acceptabel præcision (CV 20%). M-komponenter der er mindre end kvantifikationsgrænsen kan ofte påvises immunologisk og rapporteres altid.

1.5.

På urinprøven udføres elektroforese i agarose gel som farves eller der udføres kapillærelektroforese. Som tommelfingerregel skal metoden have en sådan følsomhed at der kan ses et albuminbånd i prøven. Ved fund af andre bånd end albumin udføres immuntypning som rapporteres. Der udføres normalt ikke kvantificering af urin M-komponenten ved screeningsundersøgelse. Et positivt fund skal derfor følges op med døgn-urin til koncentrationsbestemmelse af M-komponenten og/eller serum til bestemmelse af FLC med henblik på at have et udgangspunkt for følgende monitorering af patienten (se nedenfor).

1.6.

Serum-elektroforese vil påvise almindelige M-komponenter af en vis størrelse.

Mindre M-komponenter (< ca 1 g/l) og frie lette kæder i serum kan i visse tilfælde overses ved serum-elektroforese. Disse kan være klinisk betydningsfulde og fornyet prøve bør indsendes ved persisterende uforklarede symptomer.

1.7.

Ved ukarakteristisk elektroforese (fx ujævn gammazone eller små ikke-kvantificerbare toppe) hvor M-komponent er usandsynlig, men ikke sikkert kan udelukkes udføres ikke immunundersøgelse, men der svares med kommentar: "Svag M-komponent kan ikke sikkert udelukkes. Ny prøve udbedes om 3-6 måneder hvis klinisk relevant" jvf punkt 5.1.

1.8.

Ved elektroforese hvor gamma-fraktion er supprimeret og/eller betazonen er forhøjet (fx at betazonen er mere end 2,5 X gammazonen eller at beta-2 er større end beta-1) skal der yderligere ved immunfiksation eller -subtraktion undersøges for mulige små M-komponenter i beta-fraktionen og for frie lette kæder. Mistanke om tilstedeværelse af M-komponent ved supprimeret gamma-fraktion kan yderligere understøttes ved hjælp af total immunglobulinundersøgelsen (fx selektiv forhøjelse af én af Immunglobulin-klasserne).

1.9.

Ved mistanke om M-komponent vil prøven blive yderligere undersøgt med immunologisk typning. Se nedenfor "typning af M-komponent".

1.10. En påvist M-komponent kvantiteres altid – se nedenfor "kvantitering af M-komponent".

2. Undersøgelser ved bestyrket mistanke om myelomatose eller patienter med kendt sygdom ("monitorering", "behandlingsprøver")

2.1.

Laboratoriet skal have et system der muliggør historisk tilbageblik på tidligere prøver fra samme patient. På alle prøver laves samlet vurdering i forhold til tidligere prøver på samme patient.

2.2.

Patienten monitoreres med den analyse der bedst afspejler sygdomsaktiviteten; serum-elektroforese, serum-FLC eller evt. scannet døgn-urin elektroforese. Fx kan patienter uden kvantificerbar serum-M-komponent af let kæde type ofte følges med FLC.

2.3.

Hos patienter med tidligere påvist M-komponent i serum udføres serumprotein-elektroforese med kvantitering af M-komponenten ved scanning (serum IgG, IgA og IgM måles også jvf punkt 1.2.).

2.4.

Ved spørgsmål om komplet remission skal der udføres immunfiksation (dog kun hvis M-komponenten ikke længere er synlig ved vanlig elektroforese eller immunsubtraktion).

Immunfiksation af serum og urin skal kunne rekvireres særskilt (NPU28875 og NPU28906) se punkt 4.9 og 5.5).

2.5.

Når en M-komponent er blevet typebestemt behøver den ikke types ved efterfølgende undersøgelser af patienten med mindre

- toppen har ændret beliggenhed,
- ikke længere kan ses
- eller der er fremkomst af ny top.

2.6.

Patienter med let-kæde sygdom monitoreres med scannet døgn-urin elektroforese eller FLC. Serum IgG, IgA og IgM måles også. Lavsekretorisk myelomatose følges almindeligvis med serum FLC. I protokollerede undersøgelser monitoreres ofte med scannet døgn-urin elektroforese.

2.7.

En påvist M-komponent kvantiteres hver gang (se afsnit 4).

3. Typning af M-komponent og diagnostik

3.1.

Typning af M-komponent foregår ved immunsubtraktion (IS) og/eller immunfiksation (IF). Der undersøges for bånd af typerne IgG, IgM, IgA, Kappa og Lambda (GAMKL).

3.2.

Ved fund af isoleret K eller L monoklonalt bånd suppleres med immunfiksation for IgD og IgE og/eller immunfiksation for frie lette kæder eller måling af serum FLC.

3.3.

På kvantificerbare M-komponenter er der fuld overensstemmelse i typning mellem laboratorier i Danmark.

3.4.

Begge metoder (IS og IF) kan anvendes til almindelige typninger. I visse situationer er det nødvendigt at udføre konfirmatorisk IF:

- Når en kendt top ikke længere kan ses ved elektroforese eller IS
- ved ønske om påvisning af CR
- hvis der er tvivl om resultatet af IS
- påvisning af IgD og E kræver immunfiksering
- påvisning af frie lette kæder i serum vil ofte kræve IF eller serum FLC.

3.5.

Biklonal M-komponent defineres operationelt som påvisning af to monoklonale komponenter. To eller flere bånd af samme type ses ofte pga fx polymerisering og er sjældent udtryk for biklonalitet. Hvorvidt flere toppe skyldes biklonalitet eller polymerisering afgøres med β -mercaptoethanol behandling i forbindelse med typning, se punkt 4.5 og appendix 1.

3.6.

Oligoklonale bånd defineres operationelt ved at der med immunfixation (eller immunsutraktion) ses MERE end 2 M-komponenter (oftest både kappa og lambda type) OG ingen af dem har kvantificerbar størrelse (< ca 1 g/l)

3.7. "M-komponent på oligoklonal baggrund" defineres operationelt som en kvantificérbar M-komponent hvor der samtidig kan påvises 2 eller flere ikke kvantificerbare M-komponenter. Man skal være opmærksom på at frie lette kæder vanskeligt ses i elektroforese.

4. Kvantitering af M-komponent og vurdering af respons

4.1.

Komponentens koncentration i g/L bestemmes ved scanning af gel eller densitometri af kapillærelektroforese (intensitet i det ekstra bånd relativt til summen af intensitet i alle bånd og

multipliceret med serum totalprotein). Interlaboratoriel variation på totalprotein vurderes at være 3-4 % CV (relativ standardafvigelse) (3)

4.2.

Det er af stor betydning at fratække polyklonalt immunoglobulin og andre proteiner beliggende i samme område som M-komponenten. Dette gøres i gamma-fraktionen ved at hæve bundlinien (daldal), såkaldt "tangent skimming" (4).

4.3.

For M-komponenter beliggende i alfa- eller betafraktionen er det særlig vanskeligt at udmåle M-komponenten korrekt. Den totale fraktion ("perpendicular drop") overvurderer M-komponentens størrelse (især for små M-komponenter) (4) mens den hævede bundlinie ("tangent skimming") ofte undervurderer små M-komponenters størrelse på grund af interfererende toppe fra normale proteiner i betafraktionen.

Bedste resultat fås sandsynligvis ved hver gang at foretage IS på kapillærelektroforese og visuelt vurdere M-komponentens størrelse i forhold til de øvrige beta-proteiner sammenholdt med hele betafraktionens størrelse. Konklusivt er det afgørende at anvende samme metode ved opfølgende prøver på samme patient. Det er relevant samtidigt at følge patienten med total Ig måling.

4.4.

I meget sjældne tilfælde kan M-komponenter af IgM-type ikke påvises og dermed ikke kvantiteres i kromatogrammet pga. cryoglobulin eller udfældning i forbindelse med elektroforese (5-7). Dette kan ofte elimineres ved behandling af prøven med β -merkapt ethanol eller ved varmebehandling (8). β -merkapt ethanolbehandling skal derfor foretages ved misforhold mellem manglende påvist M-komponent og stærk klinisk mistanke eller forhøjet total IgM.

4.5.

Af og til ses flere toppe af samme M-komponent . Første gang fænomenet observeres hos en patient behandles prøven med β -merkapt ethanol (reduceres) med henblik på at afgøre om der tale om biklonalitet eller polymerisering af samme M-komponent. Behandling med β -merkapt ethanol vil ofte vil samle toppene til én (polymerisering). Det afgøres om prøver fra pågældende patient fremover skal reduceres hver gang i forbindelse med kvantitering.

4.6.

For biklonale M-komponenter udmåles størrelsen af de to komponenter hver for sig. Hvis dette ikke er muligt angives en samlet koncentration.

4.7.

Det er vigtigt at patienten monitoreres med samme metode fra gang til gang. Der anvendes den metode hvor der kan påvises kvantificérbar komponent.

I elektroforesen er det vigtigt at anvende samme kvantificerings-metode (cut offs) fra gang til gang

4.8.

Det er klinisk vigtigt med præcis kvantitering af M-komponenter omkring 30 g/l (indgår som diagnostisk kriterium). Den interlaboratorielle variation er < 10 % i dette niveau (3).

4.9.

Det er klinisk vigtigt at kunne påvise komplet respons (CR), hvilket definatorisk er fravær af M-komponent ved immunfiksation. Immunfiksation af serum og urin (NPU28875, NPU28906) skal kunne rekvireres særskilt af hæmatologiske afdelinger og det skal af analyse-svaret fremgå at der er foretaget immunfiksation (se punkt 5.5 og svareksempler i appendix 2).

4.10.

Signifikant stigning regnes som ændring i M-komponenten på >25% og mindst med > 5 g/l. Det er klinisk vigtigt at kunne påvise relative ændringer på 25 %, 50 % og 90 %

4.11.

Påvisning og kvantitering af serum M-komponent indgår kombineret med andre parakliniske undersøgelser i vurdering af behandlingsrespons ved myelomatose. Der skelnes mellem Stringent Complete Response (sCR), Complete Response (CR), Very Good Partiel Response (VGPR), Partiel Response (PR), Stable Disease (SD) og Progressive Disease (PD) (9,10).

4.12. Koncentrationen af serum M-komponenten anvendes desuden ved follow-up af patienter med MGUS, asymptomatisk myelomatose og isoleret plasmacytom. Måling af M-komponenten er også et vigtigt element ved follow-up og vurdering af behandlingseffekt ved Mb.Waldenström, og monitorering af patienter med "småklon" sygdomme, der præges af M-komponentens skadelig effekt (11).

4.13.

For M-komponenter beliggende i gamma fraktionen vurderes den interlaboratorielle præcision at være < 10 % for M komponenter (> 10 g/l) og < 20 % for M komponenter 2-10 g/l. (3) For M-komponenter i betafraktionen vurderes præcisionen at være dårligere for små M-komponenter på 2-10 g/l. (3). Den intralaboratorielle variation vil ofte være mindre.

5. Svarafgivelse

Se eksempler i appendix 2.

5.1.

NPU17675 anvendes til at angive at M-komponent er til stede. Der er følgende svarmuligheder:

PÅVIST

IKKE PÅVIST

TVIVL (+ notetekst: "Svag M-komponent kan ikke sikkert udelukkes. Ny prøve udbedes om 3-6 måneder hvis klinisk relevant")

OLIGO (+ notetekst: "Oligoklonalt mønster, ingen sikker M-komponent")

5.2.

Såfremt M-komponent er PÅVIST udløses listen NPU19846. Der svares ikke på dette nummer, men der udløses Immunoglobulin-type specifik NPU-nummer i ny linie, fx NPU28638 og koncentrationen angives i g/l. Se svareksempler i Appendix 2.

5.3.

Såfremt en lille M-komponent ikke kan kvantificeres, men ses ved immunundersøgelse skrives "PÅVIST" og fx "<1 g/l" afhængig af detektionsgrænsen.

5.4.

Ved biklonalitet udløses 2 linier under NPU19846, og de to M-komponenters koncentration angives hver for sig. Ved flere bånd af samme type skrives den samlede størrelse. Såfremt det sikkert drejer sig om 2 forskellige kloner af samme type kan dette oplyses i notetekst "sandsynligvis to kloner af samme type" (se også 4.5. vedrørende reduktion af prøver med β -mercaptoethanol).

5.5.

NPU28875 og NPU28906 anvendes til at informere klinikerne om at der er foretaget immunfikation (men anvendes ikke hvis der kun er foretaget immunsubtraktion). Der svares "UDFØRT" uanset om analysen er foretaget på baggrund af klinisk- eller laboratorie-ekquisition.

5.6.

Såfremt M-komponenten er helt eller delvist beliggende i beta skrives i note: "Beliggende i beta-protein-fraktionen" (Se svareksempel i appendix 2).

5.7.

Såfremt der ud over en målbar M-komponent findes oligoklonale bånd skrives note: "M-komponent på oligoklonal baggrund".

5.8.

Turbidimetrisk bestemt frie lette kæder i serum (FLC) besvares med IUPAC koderne NPU26733, NPU26734 og NPU26735.

5.9.

Urin analyser svares som beskrevet i 7.3 – 7.4

6. Turbidimetrisk bestemmelse af frie lette kæder i serum (FLC)

6.1. Turbidimetrisk/nefelometrisk bestemmelse af koncentrationen af frie (dvs ikke bundet til tung Ig-kæde) lette kappa og lambda kæder i serum kan bestemmes med særlige antistoffer. Kits fra flere leverandører er på markedet. Klinisk erfaring baserer sig p.t. på resultater med kits fra "The Binding Site".

6.2.

Isoleret forhøjelse af én let-kædetype i serum ses hos næsten alle med let-kæde sygdom og hos mere end 80 % af myelomatosepatienter og endvidere hos de fleste patienter med lav-sekretorisk myelomatose og AL amyloidose.

6.3. Analysen kan anvendes til monitorering af patienter med let-kæde sygdom, til diagnostik af lavsekretorisk myelomatose og diagnostik af AL-amyloidose (12). Normal FLC er afgørende for definition af Stringent Complete Response (sCR).

6.4.

Analysen har meget lav detektionsgrænse (ned til få mg/l). Der er tidligere set stor lot-lot variation og den interlaboratorielle variation i eksterne kontrolsystemer er stor (op til 100 % CV)

6.5.

Det anbefales løbende at medtage egen kontrolprøve. Grundet den meget store biologiske spredning (fra få mg til flere gram pr liter) er det meget vigtigt at sikre mod antigen-excessproblemer.

6.6.

Hos enkelte patienter finder FLC analysen enormt høje og biologisk urealistiske koncentrationer (op til 100 g/l), mens der ofte hos samme patient ikke er særligt påfaldende protein-elektroforese. Fundet skyldes sandsynligvis forstærket signal fra polymeriserede lette kæder.

6.7.

Det er vist at FLC referenceintervaller er afhængige af den anvendte analyse-platform og varierer fra laboratorium til laboratorium. Det anbefales at man som udgangspunkt anvender det internationalt mest anvendte interval (K/L ratio 0,26-1,65, kappa: 3,3-19,4 mg/L, lambda: 5,7-26,3 mg/L) (13), samt at dette verificeres lokalt (14,15).

6.8.

Ved infektiøse og autoimmune tilstande ses ofte en (polyklonal) stigning i begge typer af let kæde, men bevaret normal K/L ratio. Ved aftagende nyrefunktion ses tilsvarende en stigning i begge kædetyper, men samtidig en stigende K/L ratio. Det er foreslået at ændre K/L referenceområdet for patienter med nyresygdom til 0,37-3,1 (16).

7. Urin M-komponent:

7.1.

Undersøgelse udført af DSKB og DMSG har vist at *påvisning og typning* af Urin-M-komponent (agaroseelektroforese med farvning og immunfiksation) giver ensartede resultater nationalt (3). Der er derimod meget stor variation i *koncentrationsbestemmelse* af M-komponent i urin. Dette ses også i eksterne kontrolsystemer hvor der er op til 300 % CV inter-laboratorielt.

7.2.

Ved førstegangundersøgelse er Urin-undersøgelse indiceret til diagnostik af Bence Jones proteinnuri som ikke altid giver udslag på serum-elektroforese. Der anvendes NPU17676. Der anvendes morgenurin eller anden koncentreret spoturin. Der udføres elektroforese i agarosegel/kapillærelektroforese med farvning og ved positivt fund immunfiksation/immunsubtraktion. Spoturin svares med IUPAC-koder NPU28843-28854 (se eksempel i appendix 2).

7.3.

Urinundersøgelse på morgenurin eller koncentreret spoturin er også indiceret til påvisning af komplet respons. NPU28906 anvendes til klinisk rekvisition og til at informere klinikerne om at der er foretaget immunfiksation. Der svares "UDFØRT" uanset om analysen er foretaget på baggrund af klinisk- eller laboratorie-rekvisition.

7.4.

Visse patienter skal monitoreres med kvantitering af U-M-komponent og analysen indgår i flere kliniske protokoller. Analysen skal laves på døgnurin og udføres af laboratoriet kun på urinportion med angivet døgn-diurese. Døgnurin svares med IUPAC-koder NPU28855-28866 (se eksempel i appendix 2).

7.5.

Kvantitering foretages ved scanning af farvet agarosegel/densitometri af kapillærelektroforese. Hvis M-komponenten består alene af frie lette kæder (Bence Jones-protein), beregnes koncentrationen ved scanning af båndet med total protein som reference. Hvis M-komponenten både indeholder et bånd af frie lette kæder og et bånd af komplet Immunoglobulin kvantiteres begge komponenter og udgives hver for sig. Polyklonalt let kæde/Immunoglobulin (diffuse bånd som fx ses ved nyresygdom) medregnes ikke.

Referencer

1. http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Specialeplanlaegning/Specialevejledning_2010/Specialevejledning_klinisk_biokemi.ashx (februar 2012)
2. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, D'Sa S, Soutar R, Waage A, Gulbrandsen N, Gregersen H, Low E; Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum and Nordic Myeloma Study Group. UK Myeloma Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol.* 2009 Oct;147(1):22-42
3. Pedersen L, Lund ED. DSKB prøveudsendelse 2011.
4. Schild et al. *Clin Chem Lab Med.* 2008
5. Attaelmannan M, Levinson SS. *Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 2):1230-8. Understanding and identifying monoclonal gammopathies.
6. Schild C, Egger F, Kaelin-Lang A, Nuoffer JM. Monoclonal gammopathy missed by capillary zone electrophoresis. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Jul;49(7):1217-9.
7. Keren DF, Gulbranson R, Carey JL, Krauss JC. 2-Mercaptoethanol treatment improves measurement of an IgMkappa M-protein by capillary electrophoresis. *Clin Chem.* 2001;47(7):1326-7.
8. Grome M. Cryoglobulin og blodprøvetagning – ”Hvor svært kan det være”. DBIO, maj 2004
9. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood.* 2011 May 5;117(18):4691-5.
10. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 2006 Sep;20(9):1467-73.
11. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006 Oct 15;108(8):2520-30.
12. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009 Feb;23(2):215-24.
13. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, Kyle RA. 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.* 2002 Sep;48(9):1437-44.
14. 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 Nov;44(Pt 6):516-22.
15. Pattenden RJ, Rogers SY, Wenham PR. Serum free light chains; the need to establish local reference intervals. *Ann Clin Biochem.* 2007 Nov;44(Pt 6):512-5.

16. Hutchison CA, Harding S, Hewins P, Mead GP, Townsend J, Bradwell AR, Cockwell P. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Nov;3(6):1684-90.

APPENDIX 1

Eksempel på behandling af prøver med β -merkapt ethanol (BME):

Reducerende opløsning:

Fremstil reducerende 1% BME i Fluidil (Sebia PN4587, 1 rør á 5 ml).

100 μ l reducerende opløsning tilsættes til 300 μ l ufortyndet serum. Bland og analyser prøven inden for 15 minutter.

APPENDIX 2

Eksempler på rekvisition og svar.

Der arbejdes på at oprette kortnavne for alle de anvendte IUPAC-numre.

Svar eksempel 1: Negativ prøve

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST

Svar eksempel 2: Negativ men tvivlsom førstegangsprøve

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	TVIVL*
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST

*Svag M-komponent kan ikke sikkert udelukkes. Ny prøve udbedes om 3-6 måneder hvis klinisk relevant

Svar eksempel 3: Oligoklonale bånd

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	OLIGO*
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST

*Oligoklonalt mønster, ingen sikker M-komponent

Svar eksempel 4: Serum M-komponent påvist med immunfiksation

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST
NPU19846 P—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28638 P—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	12 g/l
NPU28875 P—M-komponent; arb.k.(IFE; 0 1) = ?	UDFØRT

Svar eksempel 5: Serum M-komponent påvist (ikke med immunfiksation)

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PAVIST
NPU19846 P—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28639 P—Immunglobulin G(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	12 g/l

Svar eksempel 6: Som eks 4 + negativ urinundersøgelse

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST
NPU19846 P—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28638 P—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	12 g/l
NPU28875 P—M-komponent; arb.k.(IFE; 0 1) = ?	UDFØRT
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST

Svar eksempel 7: Biklonal M-komponent

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST
NPU19846 P—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28638 P—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	12 g/l
NPU28634 P—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	3 g/l
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST

Svar eksempel 8: M-komponent på oligoklonal baggrund

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST*
NPU19846 P—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28638 P—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	3 g/l
NPU28875 P—M-komponent; arb.k.(IFE; 0 1) = ?	UDFØRT
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST

*M-komponent på oligoklonal baggrund

Svar eksempel 9: M-komponent beliggende i beta-fraktion

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST*
NPU19846 P—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28634 P—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	3 g/L
NPU28875 P—M-komponent; arb.k.(IFE; 0 1) = ?	UDFØRT
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST

*Beliggende i beta-protein-fraktionen

Svar eksempel 10: Negativ prøve. Både serum og urin Immunfiksation er udført

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST
NPU28875 P—M-komponent; arb.k.(IFE; 0 1) = ?	UDFØRT
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST
NPU28906 U—M-komponent; arb.k.(IFE; 0 1) = ?	UDFØRT

Svar eksempel 11: Monitorering af patient

	06-06-2011	10-10-2011	05-11-2011	18-12-2011	17-01-2012
NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST	PÅVIST	PÅVIST	PÅVIST	OLIGO*
NPU19846 P—M-komponent; massek.(liste)					
NPU28638 P—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	12 g/L	16 g/L	4 g/L	<1 g/L	
NPU28634 P—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L				<1 g/L	
NPU28875 P—M-komponent; arb.k.(IFE; 0 1) = ?				UDFØRT	UDFØRT
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST				

*Oligoklonalt mønster, ingen sikker M-komponent

Svar eksempel 12: Urin M-komponent påvist i spoturin

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST
NPU19847 U—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28853 U—Kappa-kæde(Ig)(frit; monoklonalt); massek. = ? g/L	PÅVIST*

*Der udføres kun kvantitering på indsendt døgnurin.

Svar eksempel 13: Urin M-komponent påvist og kvantificeret i døgnurin

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	IKKE PÅVIST
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST
NPU19847 U—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28865 Pt(U)—Kappa-kæde(Ig)(frit; monoklonalt); massehast. = ? g/d	0,74 g/d

Svar eksempel 14: M-komponent i serum og døgnurin.

NPU17675 P—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST
NPU19846 P—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28634 P—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	6 g/L
NPU17676 U—M-komponent; arb.k.(0 1) = ?	PÅVIST
NPU19847 U—M-komponent; massek.(liste)	
NPU28865 Pt(U)—Kappa-kæde(Ig)(frit; monoklonalt); massehast. = ? g/d	0,74 g/d
NPU28853 Pt(U)—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt); massehast. = ? g/d	0,15 g/d