

# VERBESSERUNG DER VERLAUFKONTROLLE BEI MONOKLONALEN GAMMOPATHIEN DURCH BESTIMMUNG INTAKTER IMMUNGLOBULINE MIT HEVYLITE™

## ■ Autor

Dr. Daniel Marchetti  
FAMH Klinische Immunologie

## ■ Einleitung

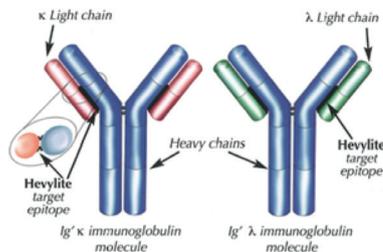
Hevylite™ (HLC) ist ein Assay zur Quantifizierung von intakten monoklonalen Immunglobulinen der Klasse IgG, IgA oder IgM, der zwischen den beiden möglichen Leichtkettentypen ( $\kappa$  oder  $\lambda$ ) zu unterscheiden vermag. Für jede dieser drei Immunglobulinklassen kann somit ein Verhältnis  $Ig'\kappa/Ig'\lambda$  ermittelt werden. Diese zusätzliche Information ist vor allem beim Monitoring monoklonaler Gammopathien von grosser Relevanz.

## ■ Kontext

Dieser Assay findet Eingang ins regelmässige Monitoring diagnostizierter monoklonaler Gammopathien und bereichert die bisherigen Biomarker um einen weiteren unabhängigen Risikofaktor. Mit seiner überlegenen Leistungsfähigkeit ergänzt er die densitometrische Schätzung des M-Proteins mittels Proteinelektrophorese, da der HLC-Test sowohl eine Suppression der normalen, polyklonalen Immunglobuline desselben bzw. des jeweils anderen Isotyps zu erfassen vermag. Ein Vorteil gegenüber der Quantifizierung mittels Proteinelektrophorese ergibt sich vor allem dann, wenn die monoklonalen Immunglobuline entweder durch eine andere Fraktion maskiert oder in sehr niedriger Konzentration vorhanden sind.

## ■ Methode

Hochspezifische polyklonale Hevylite™-Antikörper erkennen die vier einmaligen Epitope an den Bindungsstellen zwischen der schweren und leichten Kette intakter Immunglobuline. Sie ermöglichen die individuelle Bestimmung von  $IgG\kappa$ ,  $IgG\lambda$ ,  $IgA\kappa$ ,  $IgA\lambda$ ,  $IgM\kappa$ ,  $IgM\lambda$  sowie der entsprechenden Verhältnisse  $IgG\kappa/IgG\lambda$ ,  $IgA\kappa/IgA\lambda$ ,  $IgM\kappa/IgM\lambda$ , was eine präzise Messung der Konzentration des monoklonalen Immunglobulins unabhängig von dessen Menge und vom Ergebnis der Serumelektrophorese ermöglicht.



## ■ Klinische Bedeutung

In mehreren jüngeren Studien hat sich die Indikation der HLC-Bestimmung in folgenden Fällen gezeigt:

**Verlaufsbeobachtung bei Myelomen und Monitoring von minimalen Resterkrankungen:** Verhältnis  $Ig\kappa/Ig\lambda$  anomal bei 8 in kompletter Remission befindlichen Patienten aus einer Serie von 31 Fällen. Das Rezidiv konnte bei einem Patienten entdeckt werden, noch bevor die Immunfixation ein positives Ergebnis zeigte [1].

**Prognose des Myeloms:** Die Kombination von HLC- und beta-2-Mikroglobulin-Bestimmung stellt ein Modell für eine differenziertere prognostische Stratifizierung dar, als die Klassifikation des Internationalen Staging-Systems [2].

**Beurteilung des Risikos der Progression einer Monoklonalen Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) zum Myelom:** Im Fall einer MGUS mit IgG-lambda stellt zum Beispiel die Suppression der Synthese von IgG-kappa einen unabhängigen Risikofaktor für eine pathologische Entwicklung dar [3].

**Schnelle Diagnose einer Schwerekettenkrankung:** Bisher konnte diese seltene monoklonale Gammopathie nur durch das langwierige und schwierige manuelle Verfahren der Immenselektion sicher nachgewiesen werden.

## ■ Vorteile und Indikationen des Hevylite™-Assays

Hevylite™ bietet in Fällen eines schwierig zu quantifizierenden monoklonalen Peaks:

- eine gegenüber der Serumelektrophorese überlegene Sensitivität für den Nachweis und das Monitoring monoklonaler Immunglobuline. Zur Erinnerung: Die quantitative Schätzung des monoklonalen Peaks in der Elektrophorese kann bei Werten unter 20 g/l ungenau ausfallen [4].
- eine genaue Quantifizierung von in der Elektrophorese nicht sichtbaren, in geringer Konzentration vorliegenden monoklonalen Immunglobulinen (Co-Migration auf Ebene einer der elektrophoretischen Fraktionen). Dies ist bei etwa 50% der monoklonalen IgA und 5% der monoklonalen IgM der Fall [1].
- für die Prognose von Myelomen [1]:
  - genaue Verfolgung des Ansprechens auf die Behandlung
  - Abschätzung der Resterkrankung
  - frühzeitige Entdeckung eventueller Rezidive
- die Möglichkeit, Patienten mit Morbus Waldenström von solchen mit einer MGUS zu unterscheiden [5].

Das Verhältnis  $Ig'\kappa/Ig'\lambda$ :

- besitzt prognostischen Wert in Korrelation mit der Suppression der Synthese des anderen Paares vom selben Isotyp
- wird durch das Blutvolumen, den Hämatokrit oder Stoffwechselveränderungen nicht beeinflusst, wie es bei den herkömmlichen Tests zur Bestimmung von Serum-Immunglobulinen der Fall ist
- liefert Informationen zum Grad der spezifischen Suppression der Tumorzellen im Verhältnis zur Suppression von nicht tumorösen Plasmazellen. Die Evaluation der Tumorreduktion erleichtert die Einschätzung der Wirksamkeit von Chemotherapien.



■ **Freelite™ und Hevylite™: zwei sich ergänzende Assays**

Freelite™ und Hevylite™ sind zwei unabhängige Marker für die Verlaufskontrolle des Multiplen Myeloms : Freelite (FLC) für das Monitoring der Produktion von freien Leichtketten und Hevylite (HLC) für das Monitoring intakter Ig.

Das Knochenmark von Patienten mit Multiplem Myelom enthält Zellklone, die

- a) ausschliesslich intakte Immunglobuline,
- b) ausschliesslich freie Leichtketten,
- c) sowohl intakte Immunglobuline als auch freie Leichtketten produzieren können.

Dies deutet darauf hin, dass die Assays FLC und HLC sich in der Verlaufsbeobachtung dieser Erkrankungen gegenseitig ergänzen können.

■ **Diagnose und Verlaufsbeobachtung von monoklonalen Gammopathien**

- Serumelektrophorese
- Immunfixation/Immuntypisierung von Proteinen
- Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgD)
- Bestimmung der freien Leichtketten κ und λ
- **Bestimmung der intakten Immunglobuline Ig'κ und Ig'λ**

In Fällen, in denen in der Protein-Immunelektrophorese ein M-Protein nachgewiesen wird oder wenn das Verhältnis κ/λ pathologisch ist, besitzt die Bestimmung der entsprechenden intakten Immunglobuline (Hevylite™) einen anerkannten diagnostischen Wert.<sup>[1][6]</sup>

Diese Analysen stellen unabhängige biologische Marker dar und sind Prädiktoren für die Progression von monoklonalen Dysglobulinämien.

■ **REFERENZBEREICH**

NORMALE ERWACHSENE SERUM (G/L)	DURCH-SCHNITT	MITTELWERT	5.-95. PERZENTILE
IgGκ	7.10	6.75	3.84 - 12.07
IgGλ	3.95	3.90	1.91 - 6.74
Ratio IgGκ/IgGλ	1.84	1.74	1.12 - 3.21
IgAκ	1.35	1.37	0.57 - 2.08
IgAλ	1.18	1.25	0.44 - 2.04
Ratio IgAκ/IgAλ	1.20	1.18	0.78 - 1.94
IgMκ	0.71	0.63	0.19 - 1.63
IgMλ	0.39	0.35	0.12 - 1.01
Ratio IgMκ/IgMλ	1.85	1.81	1.18 - 2.74

■ **Informationen**

Dr. Daniel Marchetti 022 716 20 17  
FAMH Klinische Immunologie  
daniel.marchetti@unilabs.com

■ **Redaktion**

Dr. Matthias Kaelin, CMO,  
Medizinischer Direktor

■ **Zusammenfassung**

• Myelomatöse Zellen ein und desselben Patienten können mehrere Zellkone hervorbringen, die in der Lage sind, intakte Immunglobuline, freie Leichtketten oder beides gleichzeitig zu synthetisieren.

• **Hevylite™ ist ein hochempfindlicher diagnostischer Assay**, der sich als nützlich für die Verlaufsbeobachtung aller Entwicklungsstadien von Plasmazelldyskrasien (von der MGUS bis zum Myelom) erwiesen hat.

• Die Assays Hevylite (intakte Immunglobuline) und Freelite (freie Leichtketten) sind jeder für sich in der Lage, unabhängige Biomarker für die Krankheitsaktivität zu bestimmen. Es ist wichtig, die Patienten mit beiden Tests zu überwachen.

• Die Ergebnisse von HLC und FLC ermöglichen eine Stratifizierung der Patienten mit und ohne minimale Resterkrankung (MRD+/- MRD-). Darüber hinaus geben sie Auskunft über die Wirksamkeit der laufenden Behandlung und lassen so Rückschlüsse auf die einzuschlagende Strategie zu.

• Wenn ein monoklonales Immunglobulin in der Immunfixation nachgewiesen wird und/oder das Verhältnis κ/λ pathologisch ist, liefert die Bestimmung der intakten Immunglobuline einen wichtigen Beitrag für die Verlaufskontrolle bei monoklonalen Gammopathien.

■ **Material**

Serum (0.2 ml)

■ **Preis**

CHF 96.-

■ **Referenzen**

<sup>[1]</sup>Immunoglobulin heavy/light chain ratios improve paraprotein detection and monitoring, identify residual disease and correlate with survival in multiple myeloma patients. Ludwig, H et al. Leuk (2013); 27: 213-219

<sup>[2]</sup>Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig'κ/Ig'λ ratios in multiple myeloma. Bradwell A, Harding S et al. Leuk (2013); 27: 202-207

<sup>[3]</sup>Suppression of uninvolved immunoglobulins defined by heavy/light chain pair suppression is a risk factor for progression of MGUS. Katzmann JA et al. Leuk (2013); 27:208-212

<sup>[4]</sup>Long-Term Biological Variation of Serum Protein Electrophoresis M-Spike, Urine M-Spike and Monoclonal Serum Free Light Chain Quantification: Implications for Monitoring Monoclonal Gammopathies. Clin Chem (2011), 57: 1687-1692.

<sup>[5]</sup>Heavy/Light Chain Ratio as a Biomarker for Monitoring Patients with IgM Monoclonal Gammopathy and Anti-MAG Neuropathy. Planche V et al. J Hematol Thrombo Dis (2014), 2:3

<sup>[6]</sup>Ludwig H. in Myeloma Today Summer 2014 - MT143, 12