

CBO-richtlijn voor monoclonale

De juiste test voor

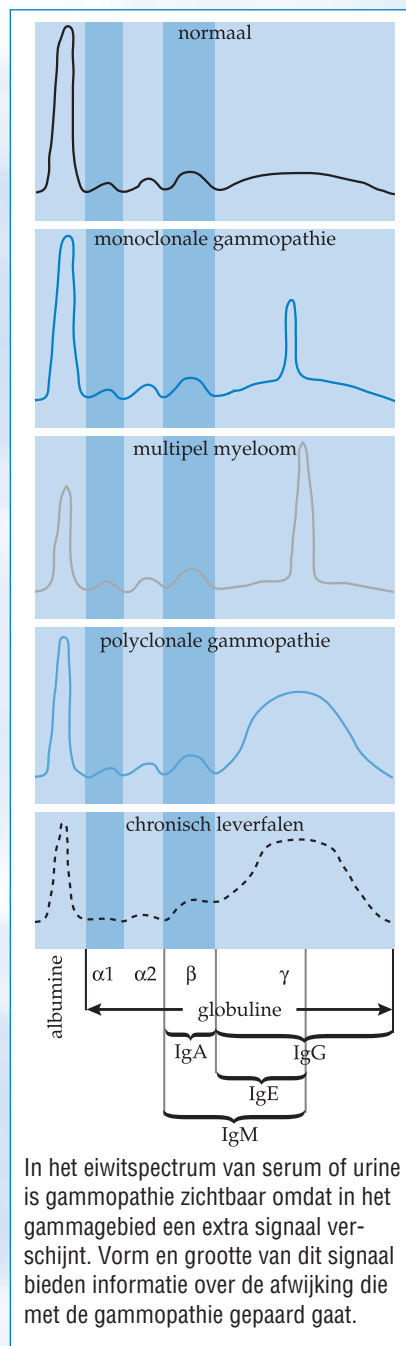
Bij één à twee procent van de Nederlandse bevolking circuleren ze in de bloedbaan: zogeheten M-proteïnen. Dit zijn monoclonale antilichamen – of fragmenten daarvan – die ontstaan door een ontregeld afweersysteem. Medici spreken in zo'n geval van monoclonale gammopathie of paraproteïnemie. Soms is er niets ernstigs aan de hand, maar in een aantal gevallen duidt het op een onderliggende aandoening zoals bijvoorbeeld de ziekte van Kahler. Het uitvoeren van de juiste diagnostiek is daarom belangrijk.

Weinig zaken in het menselijk lichaam zitten zó ingewikkeld in elkaar als het afweersysteem dat ons tegen ongewenste gasten beschermt. De belangrijkste spelers in dit systeem zijn witte bloedcellen, die te verdelen zijn in drie groepen met elk een eigen taak: granulocyten, monocyten en lymfocyten en die laatste bestaan uit T- en B-typen. T-lymfocyten herkennen lichaamsvreemde stoffen (de antigenen) op het oppervlak van andere cellen. B-lymfocyten zorgen voor de aanmaak van antistoffen (antilichamen) om lichaamsvreemde stoffen te vernietigen. Een B-lymfocyt moet daartoe eerst 'rijpen' tot een plasmacel. Vooral in het beenmerg bevinden zich talloze verschillende plasmacellen, die een kloon vormen wanneer ze zich delen; de cellen van één kloon produceren slechts één type antilichaam. Antilichamen bevinden zich in de immunoglobuline-fractie van het serum en zijn eiwitten die heel specifiek reageren op binnendringende antigenen, die daarna onschadelijk gemaakt kunnen worden.

Tot zover in een notendop het immuunsysteem. Bij gezonde mensen werkt het afweermecanisme doorgaans uitstekend, maar in dit complexe systeem kan op allerlei niveaus iets misgaan. Soms wordt een grote hoeveelheid van één type antilichaam in het bloed aangetroffen dat het product is van één plasmacelkloon. Er is dan sprake van een M-proteïne (in het verleden 'paraproteïne' genaamd). Voor de duidelijkheid: dat is zélf geen ziekte, maar een verschijnsel dat duidt op een onderliggende aandoening. Behalve bij plasmacelwoeking treedt het op bij een breed scala van ziekten, variërend van infecties tot tumoren en van auto-immuunziekten tot neurologische aandoeningen. Soms is er echter sprake van een kwaadaardige plasmacelwoeking waarbij een overmatige groei optreedt van één kloon. Hierdoor ontstaat een enorme productie van één type antilichaam. Geen ramp, zou je denken, want antilichamen beschermen toch tegen infecties? Maar helaas betekent de woeking van één zo'n kloon dat op den duur (vrijwel) geen andere cellen in het beenmerg meer worden aangemaakt en er op allerlei fronten tekorten gaan ontstaan.

Stijging

In Nederland komt monoclonale gammopathie voor bij 1 à 2% van de bevolking, zo blijkt uit een rapport van het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, dat in 2001 een richtlijn heeft opgesteld voor de diagnostiek van monoclonale gammopathie. "Dit percentage zal waarschijnlijk de komende decennia stijgen door de vergrijzing," vertelt dr. Ina Klasen, medisch immunoloog aan het UMC St. Radboud in Nijmegen. Als lid van de Nederlandse Vereniging voor Immunologie (de vakvereniging voor (medisch) immunologen) was zij betrokken bij het opstellen van de CBO-richtlijn. Klasen: "Verschillende studies tonen aan dat met het toenemen van de leeftijd



In het eiwitspectrum van serum of urine is gammopathie zichtbaar omdat in het gammagebied een extra signaal verschijnt. Vorm en grootte van dit signaal bieden informatie over de afwijking die met de gammopathie gepaard gaat.

de kans op monoclonale gammopathie stijgt: onder 50-jarigen is het circa 1,5%, onder 65-jarigen 5%, onder 80-jarigen 10% en onder 90-jarigen 20%." Uit registratieonderzoek van het Integraal Kankercentrum West blijkt dat multipel myeloom (de ziekte van Kahler) en plasmacy-

gammopathie

de juiste patiënt

toom voorkomen bij 18% van mensen met een monoklonale gammopathie. Bij 11% gaat het om een andere bloedziekte en bij 14% om bijvoorbeeld auto-immuunaandoeningen of infecties. Eveneens in 14% van de gevallen betreft het een zogeheten goedaardige monoklonale gammopathie ofwel MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Dit is een monoklonale gammopathie waarbij alle andere bekende oorzaken zijn uitgesloten. Er is dan geen sprake van een onderliggende aandoening, maar een MGUS kan wel overgaan in een kwaadaardige aandoening zoals een multipel myeloom.

Eiwitspectrum biedt rijke bron van informatie

Eiwitspectrum

De klassieke methode om M-proteïnen te achterhalen is van oudsher het maken van een eenvoudig 'eiwitspectrum' via elektroforese. Daarbij worden de eiwitten uit een bloed- of urinemonster gescheiden op basis van hun elektrische lading, waardoor een karakteristiek

piekenpatroon ontstaat van alle eiwitfracties – zoals de albuminefractie en de gammaglobulinefractie. Bij monoklonale gammopathie zijn in het gammaglobulinegebied opvallende pieken aanwezig die er normaal niet zijn. Tegenwoordig weten we dat met het opnemen van alleen een eiwitspectrum M-proteïnen gemist kunnen worden. Het CBO-rapport beveelt aan om naast het eiwitspectrum een extra versterkende techniek te gebruiken in de vorm van een immunofixatie waarbij na de elektroforese specifieke antisera worden opgebracht.

"Capillaire elektroforese neemt toe in populariteit, maar wij hebben bewust niet voor deze aanpak gekozen," aldus de Nijmeegse medisch immunoloog, "maar voor een semi-geautomatiseerde methode waarin een eiwitspectrum wordt gecombineerd met immunofixatie. Wij twijfelen namelijk aan de gevoeligheid van de zogenaamde substractietechniek die bij capillaire elektroforese wordt gebruikt en waarbij wordt gekeken naar het verdwijnen van banden na toevoeging van specifieke antisera. Wij zijn van mening dat je naast deze substractietechniek toch altijd ook de immunofixatie nodig hebt."

De ontspoorde plasmacellen kunnen naast de intacte antilichamen ook gedeelten van de antilichamen uitscheiden, de zogenaamde monoklonale vrije lichte ketens, die vroeger bekend stonden onder de naam Bence Jones eiwitten. Het kan ook zijn dat de plasmacellen alleen deze lichte ketens uitscheiden. Omdat ze klein zijn en bij goede nierfunctie door de nieren worden uitgescheiden, is het van belang ook de urine te controleren op de mogelijke aanwezigheid van deze lichte ketens.

Toekomst

Hoewel er goede diagnostiek voor M-proteïnen voorhanden is, zou het in de toekomst mogelijk nóg beter kunnen. Gedacht kan bij-

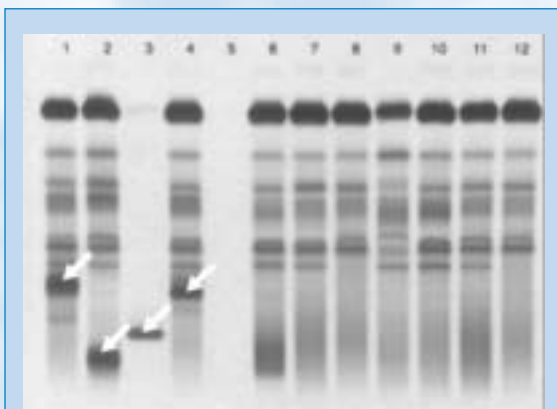
voorbeeld worden aan het bepalen van vrije lichte ketens in het serum. De tests die op de markt gekomen zijn, kunnen mogelijk de urinetest en de daaraan klevende nadelen overbodig maken. "Voor speciale patiëntengroepen, zoals bijvoorbeeld de stamceltransplantatie patiënten waar wij in Nijmegen in toenemende mate mee te maken krijgen, bestaat er mogelijk in de toekomst behoefte aan gevoeliger detectietechnieken. Misschien dat de komst van zogeheten *proteomics*-faciliteiten voor onderzoek naar eiwitten hiervoor nieuwe openingen kunnen bieden," filosofeert Klasen.

"Voorlopig is er echter nog veel goed werk te verrichten in onze huidige praktijk van M-proteïne-diagnostiek. De CBO-richtlijn voor de diagnostiek van monoklonale gammopathie is al geruime tijd bekend, maar jammer genoeg zijn er nog steeds laboratoria in Nederland die de richtlijn niet navolgen. In de resultaten van de kwaliteitsrondzendingen van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML) zien wij daar de gevolgen van."

Van groot belang is ook dat de communicatie met de aanvrager goed is. Klasen: "In het verleden werd vaak alleen een methode of een techniek op de aanvraagbon gezet, niet de klinische vraagstelling. Dat kan het inzetten van de verkeerde tests tot gevolg hebben. Het gebruik van een te gevoelige techniek kan bij patiënten met bepaalde aandoeningen leiden tot veel onrust en overbodig onderzoek, terwijl bij andere patiënten juist een zeer gevoelige techniek gewenst is, omdat anders de diagnose kan worden gemist. En het inzetten van de juiste techniek bij een bepaalde vraagstelling behoort tot de verantwoordelijkheid van het laboratorium." ●

Arthur van Zuylen

Met dank aan Mw. Dr. I.S. Klasen, UMC St. Radboud, Nijmegen



In opnamen 1 t/m 4 zijn de monoklonale eiwitten (pijlen) duidelijk zichtbaar aan de hand van extra bandje(s) in het onderste deel. Het bovenste deel correspondeert met het normale patroon, zoals te zien in opnamen 6 t/m 12.

CBO-Richtlijn Monoklonale Gammopathie, 2001, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, ISBN 90-76906-08-4