

Kwaliteit van de detectie van M-proteïnen in Nederland

I.S. KLASSEN¹, E.M. JOL-van der ZIJDE², A. JANSSEN-HOOGENDIJK², B.J.E.G. BAST³, J. RADL² en M.J.D. van TOL²

Een evaluatie werd verricht van de kwaliteit waarmee M-proteïnen in serum gedetecteerd en gekarakteriseerd werden in de landelijke kwaliteitsrondzendingen over de periode 1998-2001. Vergeleken met een eerdere evaluatie (1995-1996) bleek dat het aantal goed presterende laboratoria gestegen was. Er werd echter ook een vrijwel constante groep van zeer slecht scorende laboratoria geconstateerd. Uit de evaluatie bleek dat laboratoria die goed scoren in de M-proteïnediagnostiek veelal: 1. regelmatig deelnemen aan de volledige kwaliteitsrondzending, 2. screenen op M-proteïnen met eiwitelektroforese en een aanvullende techniek zoals immunofixatie uitvoeren, hetgeen met name relevant is voor de relatief moeilijk te detecteren IgA- en IgD-M-proteïnen en voor monoklonale vrije lichte ketens, 3. aandacht hebben voor beoordeling van de resultaten en het geven van adviezen aan de aanvragers.

Trefwoorden: M-proteïnen; multipel myeloom; kwaliteitscontrole

Een multipel myeloom (MM, ook wel ziekte van Kahler) is een maligne woekering van monoklonale plasmacellen, meestal in het beenmerg. De klinische symptomen zijn gerelateerd aan deze tumorlokalisatie en kunnen onder meer omvatten: moeheid (anemie), infectiegevoeligheid (granulopenie en lymfopenie), stollingstoornissen (trombopenie), botpijn en spontane botbreuken (interferentie met osteogenese). Jaarlijks wordt deze ziekte in Nederland bij ongeveer 750 patiënten (meestal ouder dan 60 jaar) vastgesteld, en hij leidt tot ongeveer 2% van de tumorgerelateerde mortaliteit bij ouderen. De prognose is matig, met een mediane overleving ongeveer 30 maanden na diagnose - met een grote spreiding. De ontwikkeling van nieuwe prognostische factoren en therapeutische modaliteiten gaat nu echter snel (review in 1).

Het klinisch-chemisch diagnosticum bij deze tumor is de detectie van een M-proteïne (vroeger paraproteïne of M-component genaamd), de elektroforetische weerslag van het monoklonale karakter van de immuno-

globulinen die door de ontspoorde plasmacellen zijn geproduceerd. Het feit dat bij een 'nieuwe' patiënt een M-proteïne gedetecteerd wordt is echter absoluut geen bewijs voor de aanwezigheid van een maligne ontaarding. Correcte interpretatie van de mogelijke oorzaak en betekenis van de bevinding van de aanwezigheid van een M-proteïne is essentieel en daarom is kennis vereist van de diverse categorieën van monoklonale gammopathie (2, 3). Zo kunnen M-proteïnen worden aangetroffen bij patiënten met een primaire of secundaire immunodeficiëntie en een disbalans in de T-cel/B-cel-interactie (t.g.v. immunosuppressie, bij veroudering, of na transplantatie). Bij patiënten die voor MM een transplantatie ondergaan is het van belang onderscheid te maken tussen M-proteïnen t.g.v. reconstitutie en het M-proteïne geproduceerd door de oorspronkelijke maligne tumor. Bij patiënten met auto-immuunziekten kan, naast de immunosuppressieve behandeling, ook de chronische antigene stimulatie leiden tot aanwezigheid van een M-proteïne. De incidentie van het optreden van M-proteïnen is hoog, vooral bij ouderen (0,2%; 4). Met nadruk moet daarom gesteld worden dat het aantonen van een M-proteïne een laboratoriumbevinding is en geen diagnose. Uit een onderzoek van het Integraal Kankercentrum West bleek 18% van de patiënten een monoklonale gammopathie te hebben als gevolg van een multipel myeloom of (extramedullair) plasmacytoma. M-proteïnen komen ook voor gerelateerd aan infecties, na een transplantatie (stamcel of orgaan), of gerelateerd aan andere maligniteiten (zoals het Non-Hodgkin lymfoom type immunocytoma, waarbij IgM-monoklonale gammopathie kan worden aangetroffen). Bij afwezigheid van een bekende oorzaak spreekt men vaak van een zogenaamde MGUS ('monoclonal gammopathy of undetermined significance'), die zich echter in ongeveer 1% van de gevallen van MGUS op jaarbasis wel tot een MM ontwikkelt.

De sensitiviteit van de bevinding van M-proteïnen bij MM is hoog, maar niet 100%. In 1-5 % van patiënten met MM hebben we te maken met een niet-secererend myeloom en is er dus geen M-proteïne, maar vaak wel een verlaging van de verschillende immunoglobulineklassen (5). In een aantal gevallen hebben we te maken met laboratoriumtechnische problemen. Vooral deze laboratoriumtechnische aspecten worden hier behandeld, tegen de achtergrond van onze ervaring met 10 jaar kwaliteitsrondzendingen. Deze worden verzorgd door de uit de SKZL en SKMI voortgekomen Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML).

Afdeling Klinische Chemie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen¹, Afdeling Kindergeneeskunde, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden², Afdeling Immunologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht³

Correspondentie: Dr. I.S. Klasen, 564 AKC, UMC St. Radboud, postbus 9101, 6500 HB, Nijmegen
E-mail: I.Klasen@akc.umcn.nl

In 2001 verscheen het rapport van het Centraal Beleidsorgaan (CBO) van het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg getiteld "Monoklonale gammopathie (paraproteïnemie)" (3) waarmee onder andere werd beoogd de kwaliteit van de detectie van M-proteïnen te vergroten. In dit rapport worden adviezen gegeven over de wijze waarop het laboratorium zijn diagnostiek moet inrichten om voldoende sensitief en specifiek M-proteïnen te bepalen. Voor de detectie van M-proteïnen in serum zijn deze adviezen als volgt samen te vatten:

- Er dient gebruik te worden gemaakt van een screeningstechniek waarmee M-proteïnen van circa 0,5 tot 1 g/l gemakkelijk kunnen worden gedetecteerd. Celluloseacetaat en sommige 'low-resolution' agaroses voldoen vaak niet aan deze specificaties en dienen derhalve niet voor dit doel te worden gebruikt. De steeds meer toegepaste geautomatiseerde capillaire elektroforese met een hoge resolutie voldoet aan de gestelde eisen.
- Indien met hogeresolutiezone-elektroforese geen M-proteïne wordt gevonden, dient bij de gerichte aanvraag voor screening van M-proteïnen altijd een gevoeliger immunochemische techniek te worden ingezet, zoals bijvoorbeeld immunofixatie met anti-totaal-kappa- en anti-totaal-lambda-antiserum of met een mengsel van anti-kappa, anti-lambda, anti-IgA, anti-IgG en anti-IgM (GAMκλ, zgn. pentavalent antiserum). Soms wordt in plaats van immunofixatie gebruik gemaakt van immuno-elektroforese met een antiserum gericht tegen GAMλλ. De kwantificering van M-proteïnen dient in principe uitgevoerd te worden door de piek in het eiwitspectrum te relateren aan het totaaleiwitgehalte (densitometrie). Indien dit niet mogelijk is, bijvoorbeeld omdat een M-proteïne in het β-gebied van het eiwitspectrum ligt (vaak bij IgA), wordt het M-proteïne immunochemisch, bij voorkeur door middel van nefelometrie of turbidimetrie, gekwantificeerd. Hierbij wordt de totale concentratie van de relevante immunoglobuline (sub)klasse bepaald, dus het M-proteïne plus de overige immunoglobulinen binnen deze(sub)klasse. Overigens moet men zich realiseren dat de kennis van de concentraties en het beloop van de niet aangedane immunoglobulineklassen altijd ondersteunend is bij de interpretatie van het totaal beeld van de kwantitatieve en kwalitatieve immunoglobulinenbevindingen. De wijze van kwantificering van M-proteïnen alsmede de detectie van M-proteïnen in urine worden in deze bijdrage buiten beschouwing gelaten.

De kwaliteit van de M-proteïnedetectie wordt voortdurend getoetst in de landelijke (combi-)immunochemie-enquête. Per jaar worden zes series van vijf monsters naar de deelnemende laboratoria gestuurd, waarin zich kwantitatieve en kwalitatieve afwijkingen in de immunoglobulinen kunnen bevinden. Bij één monster wordt een klinische beschrijving verstrekt. In het voorjaar van 2002 werd een evaluatie verricht van de resultaten van de M-proteïnediagnostiek in de (combi-)immunochemie-enquête.

Materiaal en Methoden

Opzet (combi-)immunochemie-enquête

In de periode 1998 t/m 2001 werden 119 serummonsters en 1 urinemonster rondgezonden (zes ronden per jaar, vijf monsters per rondzending). Monsters waarin één of meerdere M-proteïnen aanwezig waren, waren afkomstig van een enkele donatie van een patiënt, of nageemaakt naar aanleiding van een bestaande casus. In 82 monsters bevond zich geen M-proteïne (monsters B t/m D bevatten in geen enkel geval een M-proteïne, monster A in acht gevallen niet, monster E in twee gevallen niet). Tweeëntwintig monsters bevatten één M-proteïne (monster A 11 maal, monster E 11 maal), 16 monsters bevatten twee of meer M-proteïnen (monster A vijf maal, monster E 11 maal). De beoordeling of een monster al dan niet een M-proteïne bevatte werd gebaseerd op de bevinding van het expertiselaboratorium en werd getoetst aan de resultaten van een vijftal goed scorende laboratoria (naar voren gekomen uit de evaluatie van 1995-1996).

Gezien de afwezigheid van M-proteïnen in de monsters B, C en D hebben deze monsters in de score-systemen voor de beoordeling alleen een rol gespeeld in de evaluatie van fout-positiviteit voor de detectie van M-proteïnen. Het urinemonster is bij deze evaluatie buiten beschouwing gelaten. De typen M-proteïnen die aangetroffen konden worden in deze rondzendingen staan vermeld in tabel 1. Bij monster E werd een klinische beschrijving verstrekt en werd de deelnemers gevraagd om in het licht van de casuïstiek schriftelijk tot een beoordeling van de aangetroffen afwijkingen te komen en een advies te geven aan de clinicus.

Deelnemers aan de (combi-)immunochemie-enquête

De resultaten van de M-proteïnediagnostiek werden ingezonden door 104 deelnemers van de (combi-)immunochemie-enquête. Hiervan rapporteerden 76 deelnemers hun resultaten van de detectie en typering van M-proteïnen en de typering voor monsters A t/m E, terwijl 24 deelnemers alleen monsters A t/m D en 4 deelnemers alleen monster E onderzochten.

Tabel 1. Totaal aantal M-proteïnen in monster A en E van de (combi-)immunochemierondzendingen 1998-2001

M-proteïne	Monoklonale gammopathie			Bi-/oligoklonale gammopathie		
	A	E	Totaal	A	E	Totaal
IgM	3	3	6	1	5	6
IgG	4	4	8	3	6	9
IgA	3	2	5	1	3	4
IgD	0	0	0	2	2	4
VLK*	1	2	3	3	8	11

* Vrije-lichte-keten-M-proteïne

Tabel 2. Scoresysteem voor de detectie van M-proteïnen in de (combi-)immunochemierondzendingen 1998-2001

	Score
Monster zonder M-proteïne	
- ten onrechte M-proteïne vermeld	-1
Monster met één M-proteïne	
- volledig correcte typering	2
- gedeeltelijk juiste typering	1
- M-proteïne gemist	-1
- ten onrechte tweede M-proteïne gemeld	-1
Monster met twee of meer M-proteïnen	
- berekening per M-proteïne als boven (bv. één correct, één gedeeltelijk juist)	3

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van de deelnemers werden gescoord zoals weergegeven in tabel 2. Het behaalde aantal punten werd vervolgens berekend als percentage van het maximaal te behalen aantal punten. De resultaten van een deelnemer werden pas geëvalueerd voor monsters A t/m E indien minimaal werd meegedaan aan vier rondzendingen voor deze monsters per jaar. Hieruit werd een eindscore voor dat jaar berekend. Vervolgens werd als eis gesteld dat minimaal drie jaren een eindscore moest zijn behaald voor monsters A t/m E om tot een totaalscore te komen. Een evaluatie voor alleen monsters A t/m D werd uitgevoerd als slechts rapportage over deze monsters werd ingezonden, of als in onvoldoende mate rapportage over monster E had plaatsgevonden. Ook dan moest verder worden voldaan aan bovengenoemde criteria betreffende de frequentie van inzending van resultaten gedurende minimaal drie jaar. Volgens deze criteria waren de resultaten van 59 deelnemers van het totale aantal van 104 deelnemers (57%) te evalueren voor monsters A t/m E, bij 28 deelnemers (27%) was dit alleen het geval voor monsters A t/m D (tabel 3). Bij het vaststellen van de resultaten werd de inhoud van de schriftelijke beoordeling en het advies dat door de deelnemers gegeven werd bij monster E niet betrokken. Hetzelfde gold voor de inschatting of bepaling van de hoeveelheid M-proteïne die ook in de (combi-)immunochemie-enquête gevraagd wordt.

Enquête naar gebruik van technieken en procedures

In het voorjaar van 2002 werd onder de deelnemers van de (combi-)immunochemierondzendingen een enquête verzonden om de door de deelnemers gebruikte technieken en procedures te inventariseren. Gevraagd werd naar de methode(n) gebruikt voor de detectie en typering van M-proteïnen, en voor de detectie van monoklonale lichte ketens. Negentig van de 120 verzonden enquêteformulieren werden ingevuld ontvangen.

Statistiek

Statistische analyse van de resultaten werd uitgevoerd met een ongepaarde *t*-test.

Tabel 3. Evaluatie totaalscores M-proteïnen. Het totaal aantal deelnemers bedroeg 104; 59 laboratoria bepaalden monsters A t/m E, 28 monster A t/m D, 17 laboratoria waren niet te evalueren.

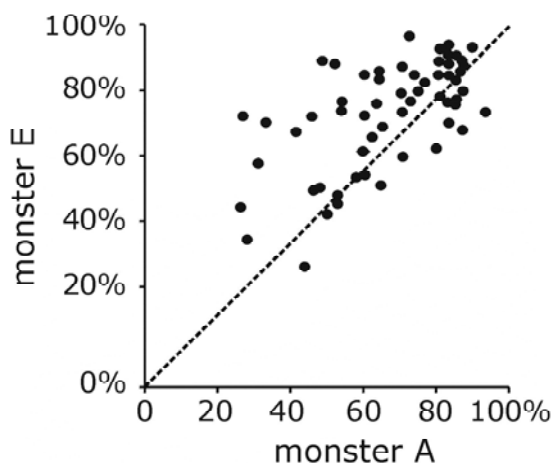
	A t/m E		A t/m D	
	Aantal	%	Aantal	%
score < 50%	8	14	14	50
score 50-80%	28	47	13	46
score ≥ 80%	23	39	1	4
Totaal aantal	59		28	

Resultaten en discussie

Algemeen

Wij verrichtten een evaluatie over de resultaten die behaald waren voor de detectie en typering van M-proteïnen in de SKMI/SKZL (combi-) immunochemie-enquête over de periode 1998 t/m 2001. Na toepassing van de criteria zoals beschreven in tabel 2, bleek dat 8 van de 59 deelnemers (14%), met resultaten die te evalueren waren voor sera A t/m E, een score behaalden onder de 50%; 23 (39%) deelnemers behaalde een score groter of gelijk aan 80%. Bij 28 deelnemers met resultaten die te evalueren waren voor alleen monsters A t/m D waren deze aantallen (percentages) respectievelijk 14 (50%) en 1 (4%). Deze resultaten zijn weergegeven in tabel 3. De SKML ziet het als haar doel om zeker aan de groep slecht scorende deelnemers (14%) alle ondersteuning te bieden die men vraagt. De deelnemers dienen daarbij wel zelf het initiatief te nemen.

Deelnemers die zich ook bezighouden met de detectie van M-proteïnen in monster E blijken hogere scores te behalen. Een vergelijking van de afzonderlijke scores voor monster A en E is te zien in figuur 1. Het



Figuur 1. Vergelijking van de scores van monsters A en E in de (combi-)immunochemie-enquêtes. Resultaten die te evalueren waren werden gescoord zoals beschreven in de sectie Materiaal en Methoden en in tabel 2. Het behaalde aantal punten werd berekend als percentage van het maximaal te behalen aantal punten. $R^2 = 0,38$.

blijkt dat laboratoria in het algemeen relatief beter scoren voor monster E, ondanks het feit dat monster E vaak moeilijk te detecteren M-proteïnen bevat. Mogelijk mag monster E zich in een hogere score verheugen dan monster A door de extra aandacht die dit monster krijgt. Wanneer de groep deelnemers die minder dan 15 maal (van de maximale 24 maal) een advies of beoordeling heeft gegeven over monster E (ongeacht de inhoud) wordt vergeleken met de groep die dat meer dan 19 maal heeft gedaan, zien we bij de laatste groep een significant hogere gemiddelde score (62% versus 84%, $p < 0,01$). Wederom kan dit waarschijnlijk worden verklaard doordat de extra aandacht die men aan deze diagnostiek geeft kwaliteitsverhogend uitpakt.

Doordat het bedrijfsleven vaak apparatuur aanbiedt met gesloten systemen is de tendens zichtbaar dat de uitvoering van de technieken in de M-proteïnediagnostiek meer uniform wordt (standaard verdunningen, incubatietijden, standaardreagentia, etc.). Hierin schuilt het gevaar van het niet meer gericht kunnen inspelen op speciale en lastige patiëntensituaties. Naar onze mening is het juist van belang de technische mogelijkheden te hebben om het verdere handelen, op geleide van de klinische gegevens en eerdere laboratoriumbevindingen, te kunnen aanpassen.

Zoals eerder aangegeven bevatten de monsters B t/m D in de rondzendingen tot nu toe nooit een M-proteïne, in tegenstelling tot de monsters A en E. Er zijn plannen hier verandering in te brengen om de voorspelbaarheid van de enquête te verminderen.

De gemiddelde totaalscores over 1995-1996 en 1998-2001 bleken exact hetzelfde: voor monster A 60% en voor monster E 73%. De verdeling in de scores bleek wel gewijzigd te zijn. Het aantal deelnemers dat voor monsters A t/m E een score van $\geq 80\%$ behaalde steeg van 16% naar 39%. De groep met een score van $< 50\%$ bleef vrijwel constant (13-14%). Deze groep wordt in beide tijdsperiodes grotendeels gevormd door dezelfde deelnemers. Zij zouden zich eens ernstig over de door hen gevolgde procedures moeten beraden. Samenvattend kan geconcludeerd worden dat het aantal laboratoria dat goed presteert op het

Tabel 4. Resultaten per type M-proteïne. Percentage van de laboratoria met een juiste typering voor de monsters met het aangegeven M-proteïne.

M-proteïne	Monoklonaal		Bi-/oligoklonaal	
	Range ¹ %	Gemiddelde %	Range %	Gemiddelde %
IgM	14-93	71	69-95	88
IgG	40-92	73	22-97	76
IgA	48-98	79	64-100	83
IgD	nvt ²		40-54	45
VLK ³	71-88	80	20-87	63

¹ Spreiding in correct gerapporteerd resultaat voor serummonsters die een M-proteïne bevatten van het aangegeven isotype of lichtekentype. ² Niet van toepassing. In enquêtes in de periode 1998-2001 werd namelijk geen monster rondgestuurd met alleen een IgD-M-proteïne (zie tabel 1). ³ Vrije-lichteketen-M-proteïne.

gebied van de M-proteïnediagnostiek toeneemt, maar dat een klein aantal laboratoria permanent slecht werk aflevert. Er lijkt een onderscheid zichtbaar te worden tussen goed en matig tot slecht presterende laboratoria. Het is ook zorgwekkend dat de resultaten van 17 laboratoria niet te evalueren waren vanwege onregelmatige en weinig frequente deelname en/of rapportage.

Detectie van M-proteïnen

Wanneer de scores worden uitgesplitst per type M-proteïne worden de resultaten verkregen zoals weergegeven in tabel 4. Hoewel de detectie voor elk type M-proteïne afhankelijk is van allerlei karakteristieken van het M-proteïne (bijvoorbeeld de hoeveelheid M-proteïne, de plaats in het eiwitspectrum, de hoeveelheid resterend polyklonaal immunoglobuline etc.), blijven met name detectie van IgD-M-proteïnen en monoklonale vrije lichte ketens een probleem, met name indien deze M-proteïnen onderdeel uitmaken van een bi-/oligoklonaal beeld. Dit kwam ook naar voren uit de evaluatie van 1995-1996 die op dezelfde wijze werd uitgevoerd.

In het rapport 'Monoklonale Gammopathie', dat in 2001 door het CBO werd uitgebracht (3), wordt gesteld dat de screening op M-proteïnen dient te gebeuren door middel van een eiwitelektroforese plus een aanvullende techniek. Op het moment dat de evaluatie van de kwaliteit van de M-proteïnediagnostiek werd gedaan was deze werkwijze nog niet door alle laboratoria geïmplementeerd. Uit de enquête onder de deelnemers in het voorjaar van 2002, ter inventarisatie van de gebruikte technieken voor screening en typering van M-proteïne, kwam naar voren dat 68 van de 90 respondenten (76%) op dat moment screening op M-proteïne verrichtte met een enkele techniek. In het overgrote deel was dit een vorm van eiwitelektroforese (in 8 van de laboratoria nog op cellulose-acetaat!). Door 22 van de respondenten (24%) werd screening op M-proteïne verricht door een combinatie van een tweetal technieken, meestal eiwitelektroforese in agarose gecombineerd met immunofixatie ($n=13$) of met immuno-elektroforese ($n=5$).

De gegevens van de inventarisatie van de technieken konden voor 18 laboratoria die monsters A t/m D onderzoeken en voor 54 deelnemers die ook monster E analyseren worden gekoppeld aan de resultaten van deze deelnemers betreffende de diagnostiek van M-proteïnen. Tabel 5 laat zien dat het gebruik van een

Tabel 5. Vergelijking van scores voor detectie en typering van M-proteïnen door laboratoria met een enkele techniek of combinatie van technieken voor screening

M-proteïne	Eiwitelektroforese ¹ (gemiddeld %)	Combinatie ² (gemiddeld %)
IgA	78	87
IgD	49	72
VLK ³	65	71

¹ Eiwitelektroforese in agarose, ² eiwitelektroforese in agarose, aangevuld met immunofixatie of immuno-elektroforese. ³ Vrije-lichteketen-M-proteïne.

tweede techniek (meestal immunofixatie) bij screening van IgA- en IgD-M-proteïnen en van monoklonale vrije lichte ketens, na toepassing van ons score-systeem, op de resultaten van de monsters uit de (combi-)immunochemie-enquête tot betere resultaten leidt.

Typering van M-proteïnen

Voor de typering van M-proteïnen geldt dat 83 (92%) van de respondenten op de enquête in ieder geval typeert door middel van immunofixatie. Door slechts een beperkt aantal deelnemers wordt nog een tweede typeringstechniek (immuno-elektroforese, -blotting of -substractie) toegepast. De detectie en typering van monoklonale lichte ketens in serum blijft een lastige kwestie. Van de 90 deelnemers die de enquête beantwoord hebben gebruiken 77 (86%) hiervoor immunofixatie, waarbij 35 deelnemers (45%) ook antisera tegen de verborgen ('hidden') determinanten van de lichte ketens toepassen. Bij een vergelijking van de scores over tien verschillende monsters met monoklonale vrije lichte ketens bleek dat een significant beter resultaat (data niet getoond; $p=0,013$) werd behaald door de deelnemers die antisera tegen de 'hidden' determinanten gebruiken. Mogelijk zal de recent gelanceerde nefelometrische bepaling van vrije lichte ketens (Freelite™) de detectie van vrije lichte ketens in de toekomst vereenvoudigen (6).

CBO-richtlijn

Veel laboratoria worstelen met de vraag of de nieuwe richtlijn van het CBO, die stelt dat bij een aanvraag gericht op detectie van een M-proteïne gescreend dient te worden met een combinatie van eiwit-elektroforese en een andere techniek, ook impliceert dat de losse aanvraag 'eiwitspectrum' kan komen te vervallen. Wij stellen ons op het standpunt dat dit inderdaad het geval is en dat de enige zinvolle plaats van het uitvoeren van een eiwitspectrum is in het kader van de M-proteïnediagnostiek. Andere historische redenen voor de aanvraag van een eiwitspectrum kunnen worden vervangen door de gerichte aanvraag van kwantificering van het gewenste eiwit. Bij bredere invoering van de CBO-consensus wordt een kwaliteitsverbetering verwacht die in onze optiek ook te zien zal zijn in de resultaten van de (combi-)immunochemie-enquête (zie tabel 5). Het is de bedoeling identieke of vergelijkbare monsters die in de hier gepresenteerde evaluatie niet goed gescoord werden nogmaals rond te zenden om deze verwachting te toetsen.

De keerzijde van het invoeren van de CBO-richtlijn voor de screening van M-proteïnen door middel van eiwit-elektroforese plus een aanvullende techniek, waarmee de sensitiviteit wordt vergroot, zou kunnen zijn dat de specificiteit wordt verminderd. Bij de M-proteïnediagnostiek is het essentieel dat er goede communicatie met de aanvragers plaatsvindt. De reden van de aanvraag moet duidelijk zijn. Bij het vervallen van de aanvraagmogelijkheid 'eiwitspectrum' wordt de reden van aanvraag in alle gevallen dan: 'is hier sprake van een monoklonale gammopathie?'.

Conclusie

Uit de evaluatie over de periode 1998-2001 komen als karakteristieken van een goed laboratorium voor de M-proteïnediagnostiek naar voren dat zo'n laboratorium:

- regelmatig deelneemt aan de volledige rondzending van de (combi-)immunochemie-enquête,
 - screent met eiwitelektroforese plus een aanvullende techniek,
 - aandacht besteedt aan de beoordeling en adviezen.
- In deze bijdrage zijn de screening en typering van M-proteïnen (met name van monoklonale lichte ketens) in de urine niet meegenomen, evenmin als de kwantificering van M-proteïnen en de resterende polyklonale immunoglobulinen. Het ligt in de bedoeling deze onderwerpen nader onder de loep te nemen op basis van de resultaten van de (combi-)immunochemie-enquêtes in de periode 2002-2004.

Literatuur

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
2. Radl J. Multiple Myeloma and related disorders: lessons from an animal model. *Path Biol* 1999; 47: 109-114.
3. Monoklonale gammopathie (paraproteïnemie). Richtlijn van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, 2001, ISBN 90-76906-08-4.
4. Ong F, Hermans J, Noordijk EM, Wijermans PW, Seelen PJ, de Kieviet W, Gerrits WB, Kluin PM, Kluin-Nelemans JC. A population-based registry on paraproteinaemia in The Netherlands. *Comprehensive Cancer Centre West, Leiden, The Netherlands. Br J Haematol* 1997; 99: 914-920.
5. Blade J, Kyle RA. Nonsecretory myeloma, Immunoglobulin D myeloma and plasma cell leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1259-1272.
6. 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; 48: 1437-1444.

Summary

Performance of detection of M-proteins in The Netherlands. Klasen IS, Jol-van der Zijde EM, Jansen-Hoogendijk A, Bast BJEG, Radl J and Tol MJD van. Ned Tijdschr Klin Chem Lab-geneesk 2004; 29: 151-155.

The quality of detection and characterization of M proteins was evaluated by retrospective analysis of a national external quality-control program over the period 1998-2001. The number of participating laboratories which performed adequately was increased as compared to a previous analysis over the period 1995-1996. However, a number of laboratories persisted in poor quality performance. Analysis of the characteristics of the laboratories which performed best in M-protein detection revealed the following keys to success: 1. regular participation to all of the quality-control program, 2. M-protein screening by protein electrophoresis and at least one additional technique such as immunofixation. This is particularly relevant for difficult IgA- and IgD-M proteins as well as for monoclonal free light chains. 3. Dedicated data analysis and advisory role for clinical customers.

Keywords: M-proteins; multiple myeloma; quality control