DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Analyse af M-komponent og frie lette kæder ved myelomatose og andre monoklonale gammopatier

DMSG

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 2.0

Fagligt godkendt
29.04.2026 DMSG

Administrativt godkendt
08.06.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
01.05.2031

Indeksering
M-komponent, frie lette kæder, diagnostik, plasmacelle neoplasi, udredning, myelomatose

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 5

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 6

Undersøgelser ved mistanke om M- komponentsygdom/myelomatose (”første-gangsprøver”) 6
Undersøgelser af patienter med kendt sygdom (”monitorering”) 6
Typning af M-komponent og diagnostik 6
Kvantificering af M-komponent og vurdering af respons 6
Frie lette kæder i serum 6
Urin M-komponent 6
Interferens fra behandling med monoklonale antistoffer ved måling af M-komponent i serum 7

3. Introduktion 8

Formål 8
Patientgruppe 8
Målgruppe for brug af retningslinjen 8

4. Evidensgrundlag 9

Undersøgelser ved mistanke om M-komponentsygdom/myelomatose (”første-gangsprøver”) 9
Undersøgelser af patienter med kendt sygdom (”monitorering”) 11
Typning af M-komponent og diagnostik 13
Kvantificering af M-komponent og vurdering af respons 14
Svarafgivelse 17
Frie lette kæder i serum 18
Urin M-komponent 21
Interferens fra behandling med monoklonale antistoffer ved måling af M-komponent i serum 22

5. Referencer 25

6. Metode 29

Litteratursøgning 29
Litteraturgennemgang 29
Formulering af anbefalinger 29
Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 29
Interessentinvolvering 29
Høring 29
Godkendelse 30
Behov for yderligere forskning 30
Forfattere og habilitet 30
Plan for opdatering 30
Version af retningslinjeskabelon 30

7. Monitorering 31

8. Implementering 32

9. Bilag 33

10. Om denne kliniske retningslinje 49

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer.

Tabel 1 - Nyt siden version 1.1

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
4. Evidensgrundlag		
	Litteratur og evidensgennemgang	Frie lette kæder i serum: Nye referenceværdier for kappa, lambda og kappa/lambda ratio anbefales for Freelite analyserne.
5. Referencer		Tilrettet
9. Bilag	Bilag 2 - Eksempel på behandling af prøver med β-mercaptoethanol og dithiothretol	Eksempel på behandling af prøver med dithiothretol tilføjet
	Bilag 4 - Anbefalede NPU koder til rekvisition og svarafgivelse	IUPAC til angivelse af påvist M-komponents type og koncentration skifter nationalt kortnavn (NKN)
Redaktion		Flere mindre præciseringer i rapporten, så den afspejler aktuel praksis på området

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Undersøgelser ved mistanke om M-komponentsygdom/myelomatose (”første-gangsprøver”)

1. Primær udredning på mistanke om myelomatose skal omfatte undersøgelse for M-komponent og frie lette kæder i serum (C)

2. Ved klinisk mistanke om AL amyloidose eller anden monoklonal sygdom med lav sekretion skal der suppleres med immunfiksation af serum og urin, hvis serum-elektroforese og serum frie lette kæder er normale (A)

Undersøgelser af patienter med kendt sygdom (”monitorering”)

3. Patienten skal monitoreres med den analyse, der bedst afspejler sygdomsaktiviteten (D)

4. Ved formodning om komplet remission (CR) skal der udføres immunfiksation (A)

Typning af M-komponent og diagnostik

5. Typning af M-komponent skal foregå ved immunsubtraktion og/eller immunfiksation (A)

Kvantificering af M-komponent og vurdering af respons

6. M-komponentens koncentration skal bestemmes ved kapillærelektroforese (A)

7. Dithiothretiol eller β -mercaptoethanol behandling af prøven skal foretages ved misforhold mellem manglende påvist M-komponent og stærk klinisk mistanke eller forhøjet total IgM (A)

8. Signifikant stigning regnes som ændring i M-komponenten på > 25 % og > 5 g/L (A)

Frie lette kæder i serum

9. Serum frie lette kæder-analysen kan anvendes til diagnostik, risikostratificering og monitorering af myelomatose, monoklonal gammopati med ukendt signifikans (MGUS) og AL amyloidose (D)

10. Referenceintervallet er afhængig af metode og den anvendte analyse-platform og varierer fra laboratorium til laboratorium (A)

Urin M-komponent

11. Der skal anvendes morgenurin eller anden koncentreret spoturin til analysering af urin M-komponent. Udfør elektroforese og immunfiksation/immunsubtraktion ved positivt fund (A)

12. Hos patienter, der bedst følges med urin M-komponent, er døgnurinanalyse indiceret til påvisning af CR (A)

13. Hos patienter, der monitoreres med urin M-komponent, er døgnurinanalyse indiceret for kvantificering (A)

Interferens fra behandling med monoklonale antistoffer ved måling af M-komponent i serum

14. Monoklonale antistoffer anvendt i terapeutisk øjemed kan medføre detektion af nyopstået M-komponent. Dette er kendt fra behandling med bl.a daratumumab, elotuzumab og isatuximab, der alle er monoklonale antistoffer af typen IgG kappa, samt teclistamab som er et bispecifikt antistof af typen IgG lambda. Interferens ved ko-migration af daratumumab/isatuximab og den maligne M-komponent kan håndteres med assayet Hydrashift 2/4 (A)

3. Introduktion

I 2012 udgav Danske Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) og Danske Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) den første danske retningslinje for M-komponent analyser. Retningslinjen var et vigtigt skridt på vejen mod den harmonisering af analyserne som skal sikre optimal diagnostik, ensartet monitorering og ensartede kliniske protokoller.

Siden den første danske retningslinje udkom i 2012, er der drevet af kliniske studier og nye behandlingsmuligheder, sket en udvikling af både diagnostiske kriterier og krav til monitorering af patienter med M-komponent-sygdomme, fx. monitorering af minimal residual disease (MRD). Der sker i disse år en udvikling af nye analyser, men specielt udviklingen inden for anvendelse af frie lette kæder gjorde det nødvendigt at nedsætte en arbejdsgruppe i 2022 og igen nu for at revidere nærværende retningslinje.

M-komponent analysering foretages i dag på Rigshospitalet, Herlev, Køge, Odense, Vejle, Esbjerg, Århus, Gødstrup, Sønderborg og Aalborg (1). Analyse af frie lette kæder udføres samme steder.

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter, der er mistænkt for at have, eller allerede er diagnosticeret med en monoklonal gammopati, typisk myelomatose, men også mere sjældne sygdomme som AL amyloidose, POEMS, plasmacytom m.fl.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

4. Evidensgrundlag

Undersøgelser ved mistanke om M-komponentsygdom/myelomatose (”første-gangsprøver”)

1. Primær udredning på mistanke om myelomatose skal omfatte undersøgelse for M-komponent og frie lette kæder i serum (C)

2. Ved klinisk mistanke om AL amyloidose eller anden monoklonal sygdom med lav sekretion skal der suppleres med immunfiksation af serum og urin, hvis serum-elektroforese og serum frie lette kæder er normale (A)

Ad anbefaling 1-2

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for M-komponent analyser fra DSKB og DMSG fra 2012 og 2022. Herudover bygger retningslinjen på internationalt anerkendte guidelines, kliniske studier og ”real world data”.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-2 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Se nedenstående tekst, herudover er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

1.1.

M-komponent-undersøgelse og analyse af lette kæder bør udføres på patienter, hvor der er klinisk mistanke om myelomatose dvs.

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

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

- udredning af polyneuropati
- udredning af amyloidose
- udredning af malignt lymfom

- udredning mhp. sjældne monoklonale gammopatier, fx isoleret plasmacytom, POEMS syndrom, kuldeagglutininsyndrom mv.

1.2.

Der indsendes en serum-prøve og der rekvireres P-M-Komponent (NPU17675) samt frie kappa kæder, frie lambda kæder og den beregnede kappa/lambda ratio (NPU19606, NPU19607 og NPU19608). Der bør samtidig (fx ved refleks-testning på laboratoriet) rekvireres immunologisk bestemt total IgG, IgA og IgM (NPU19814, NPU19795 og NPU19825). Måling af immunglobuliner kan ikke erstatte M-komponent-undersøgelse, men de er hensigtsmæssige i forhold til både den laboratoriemæssige og den kliniske tolkning af serum M-komponent.

1.3.

M-komponent-undersøgelse i serum bør suppleres med analysering af frie lette kæder i serum, idet letkædesygdom sjældent kan ses på serum-elektroforese. Analysering af frie lette kæder i serum bruges screeningsmæssigt fremfor analysering af U-M-komponent. Der er i dag tilstrækkelig evidens for anvendelsen af frie lette kæder til screening for letkædesygdom, og det store complianceproblem ved U-M-Komponent undgås (se bilag 6). Letkædesygdom, sandsynliggjort ved analysering af frie lette kæder, bør som led i udredningen af disse patienter suppleres med urin-undersøgelse (NPU17676).

1.4

M-komponent-analysen i serum udføres ved hjælp af protein-elektroforese, enten i traditionel agarose-gel (hvor proteinerne farves med fx amidoblack eller acid violet) eller med kapillærelektroforese (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.

1.5

Serum frie lette kæder er en turbidimetrisk eller nefelometrisk bestemmelse af koncentrationen af frie (dvs. ikke bundet til tung Ig-kæde) lette kappa- og lambdakæder og kan bestemmes med særlige antistoffer. Antistofferne binder til et antigen på den lette kæde, der er maskeret når den lette kæde er bundet til en tung kæde.

1.6.

Ved mistanke om M-komponent på baggrund af en serum-elektroforese vil prøven blive yderligere undersøgt med immuntypning. Se ”typning af M-komponent” nedenfor. I tvivlstilfælde, kan laboratoriet rekvirere frie lette kæder i serum. Derudover kan det enkelte laboratorium vælge at anvende resultaterne af de øvrige analysesvar, der findes på patienten, til at understøtte afgørelsen om evt. immuntypning (fx skæve værdier af frie lette kæder eller forhøjede værdier af totale immunglobuliner, calcium eller kreatinin). Hvis der ikke udføres immuntypning, kan laboratoriet også vælge at svare: ”Svag M-komponent kan ikke sikkert udelukkes. Ny prøve udbedes om 3-6 måneder, hvis klinisk relevant.” jvf. punkt 5.1.

1.7

Mistanke om M-komponent skal også opstå ved serum-elektroforese, hvor gamma-fraktionen er supprimeret og/eller betazonen forhøjet (fx at betazonen er mere end 2,5 x gammazonen, eller at beta-2 er større end beta-1). Mistanken kan understøttes ved hjælp af frie lette kæder og total immunglobulinundersøgelsen (fx selektiv forhøjelse af én af immunglobulin-klasserne).

1.8

M-komponent-undersøgelse i serum i kombination med analysering af frie lette kæder vil påvise almindelige M-komponenter af en vis størrelse. Mindre M-komponenter (< ca. 1 g/l) kan i visse tilfælde overses. Disse kan være klinisk betydningsfulde og fornyet prøve bør indsendes ved persisterende uforklarede symptomer.

1.9

Ved klinisk mistanke om AL amyloidose eller anden monoklonal sygdom med lav sekretion bør der suppleres med immunfiksation af serum og urin, hvis serum-elektroforese og serum frie lette kæder er normale (3, 4). Ved urinundersøgelse bør der indsendes morgenurin eller anden koncentreret urin og rekvireres NPU17676. Immunfiksation rekvireres selvstændigt (NPU28875 for serum og NPU28906 for urin).

1.10

På urinprøver (rekvireret ved screening som alternativ eller supplement til frie lette kæder i serum) 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 kan følges op med døgn-urin til koncentrationsbestemmelse af M-komponenten med henblik på at have et udgangspunkt for følgende monitorering af patienten, se afsnit 2.

Undersøgelser af patienter med kendt sygdom (”monitorering”)

3. Patienten skal monitoreres med den analyse, der bedst afspejler sygdomsaktiviteten (D)

4. Ved formodning om komplet remission (CR) skal der udføres immunfiksation (A)

Ad anbefaling 3-4

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for M-komponent-analyser fra DSKB og DMSG fra 2012 og 2022. Herudover bygger retningslinjen på internationalt anerkendte guidelines, kliniske studier og ”real world data

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 3-4 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Se nedenstående tekst, herudover er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

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. Da de

hyppigst anvendte IT-systemer til M-komponent-svarafgivelse ikke understøtter fælles regional database, er det mest hensigtsmæssigt, at monitoreringsforløb foregår på samme laboratorium.

2.2.

Patienten monitoreres med den analyse, der bedst afspejler sygdomsaktiviteten; serumelektroforese, frie lette kæder eller evt. døgn-urin elektroforese. Fx kan patienter uden kvantificerbarserum-M-komponent af let kæde-type ofte følges med frie lette kæder. De stigende krav til diagnostik og monitorering (fx af minimal residual disease) har drevet udviklingen af nye analyser på dette område. De nye analyser anvender forskellige analysemetoder fx flowcytometri, qPCR, NGS, liquid chromatography mass spectrometry og matrix-assisted laser desorption/ionization-time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. Ingen af analyserne er imidlertid endnu etablerede i klinisk praksis i Danmark og omtales derfor ikke yderligere her. MALDI-TOF mass spectrometry (kommercielt tilgængeligt som EXENT fra Binding Site) anvendes enkelte steder internationalt (5), men der mangler endnu resultater fra studier, som kan vise en klinisk værdi, der kan retfærdiggøre indførelse og klinisk brug af en så omkostningstung analyse.

2.3.

Hos patienter med tidligere påvist M-komponent i serum udføres serum-protein-elektroforese med kvantificering af M-komponenten (totale immunglobuliner måles også jvf. punkt 1.2.).

2.4.

Ved formodning 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 tidligere, 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 (se også afsnit 8 vedrørende behandling med monoklonale antistoffer).

2.6.

Patienter med let kæde-sygdom monitoreres med frie lette kæder eller døgn-urin elektroforese. Totale immunglobuliner måles også. Lavsekretorisk myelomatose følges almindeligvis med frie lette kæder. I protokollerede undersøgelser monitoreres ofte med døgn-urin.

2.7.

Differensen af frie lette kæder (dFLC), beregnet som som forskellen mellem involveret og ikke-involveret let kæde i plasma, kan med fordel rapporteres i forbindelse med hospitalsrekvirerede analyser af frie lette kæder. Denne parameter anvendes ved evaluering af behandlingsrespons hos patienter med letkæde-myelomatose og AL-amyloidose.

Typning af M-komponent og diagnostik

5. Typning af M-komponent skal foregå ved immunsubtraktion og/eller immunfiksation (A)

Ad anbefaling 5

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for M-komponent analyser fra DSKB og DMSG fra 2012 og 2022. Herudover bygger retningslinjen på internationalt anerkendte guidelines, kliniske studier og ”real world data”.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 5 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Se nedenstående tekst, herudover er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

3.1.

Hvis der ses en ny M-komponent i elektroferogrammet, foregår den efterfølgende immuntypning ved immunsubtraktion og/eller immunfiksation. Der undersøges indledningsvist for typerne IgG, IgM, IgA, kappa og lambda (GAMKL).

3.2.

Hvis der ikke påvises IgG, IgM eller IgA ved den indledende immuntypning hos en patient med mistænkt M-komponent på elektroferogrammet, suppleres der med immunfiksation for IgD og IgE og evt. immunfiksation for frie lette kæder. Ved fund af isoleret kappa eller lambda monoklonalt top/bånd uden fund af tilsvarende top/bånd af type IgG, IgA eller IgM, suppleres der med immunfiksation for lette kæder (alle, både frie OG bundne), frie lette kæder alene samt IgE og IgD. Såfremt der kan påvises bånd af typen frie lette kæder, kan immunfiksation for IgD og IgE evt. udelades.

3.3.

På kvantificerbare M-komponenter er der fuld overensstemmelse i typning mellem laboratorier i Danmark. Alle laboratorier, der udfører M-komponent, skal deltage i et passende eksternt kvalitetsprogram (EQA).

3.4.

Både immunsubtraktion og immunfiksation kan anvendes til almindelige typninger. I visse situationer er det nødvendigt at udføre konfirmatorisk immunfiksation:

- Når en kendt top ikke længere kan ses ved elektroforese eller immunsubtraktion
- ved ønske om påvisning af komplet response (CR)
- hvis der er tvivl om resultatet af immmunsubtraktion
- påvisning af IgD og E kræver immunfiksation

- påvisning af frie lette kæder i serum vil kræve immunfiksation.

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- eller dithiotreitolbehandling i forbindelse med typning, se punkt 4.5 og bilag 2.

3.6.

Oligoklonale bånd defineres operationelt ved, at der med immunfiksation (eller immunsubtraktion) ses MERE end to M-komponenter (oftest både kappa og lambda type), OG ingen af dem har kvantificerbar størrelse (<1 g/l).

3.7.

”M-komponent på oligoklonal baggrund” defineres operationelt som én kvantificérbar M-komponent, hvor der samtidig kan påvises to eller flere ikke kvantificérbare M-komponenter. Man skal være opmærksom på, at frie lette kæder vanskeligt, ses i elektroforese. Hvis der ud over en M-komponent >1 g/L ses en enkelt mindre top <1 g/L, kan laboratoriet vælge kun at svare den primære M-komponent.

Kvantificering af M-komponent og vurdering af respons

6. M-komponentens koncentration skal bestemmes ved kapillærelektroforese (A)

7. Dithiothretiol eller β -mercaptoethanol behandling af prøven skal foretages ved misforhold mellem manglende påvist M-komponent og stærk klinisk mistanke eller forhøjet total IgM (A)

8. Signifikant stigning regnes som ændring i M-komponenten på > 25 % og > 5 g/L (A)

Ad anbefaling 6-8

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for M-komponent analyser fra DSKB og DMSG fra 2012 og 2022. Herudover bygger retningslinjen på internationalt anerkendte guidelines, kliniske studier og ”real world data”.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 6-8 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Se nedenstående, herudover er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

4.1.

M-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 % relativ standardafvigelse (CV) (6).

4.2.

M-komponenter beliggende i gammafraktionen afskæres som udgangspunkt ved brug af metoden ”tangent skimming”, dvs. integration af M-toppen over en tangent til den polyklonale baggrundskurve. Metoden giver typisk et mere konservativt estimat af M-komponentens størrelse, men en mere reproducerbar kvantificering ved varierende grad af polyklonal baggrund. Hvis bundlinjen ikke korrigeres, vil polyklonal baggrund inkluderes i integrationsarealet, hvilket kan medføre overestimering af M-komponenten og et variabelt positivt bias mellem prøver fra samme patient afhængigt af graden af polyklonal baggrund (6-9).

4.3.

M-komponenter beliggende i alfa- eller betafraktionerne er særligt vanskelige at udmåle korrekt, primært på grund af overlap med normalt forekommende proteiner, herunder transferrin (β1) og komplement C3 (β2). Én universel afskæringsmetode kan derfor ikke anbefales (10).

Ved begrænset overlap med normale proteinfraktioner kan M-komponenten afskæres til bundlinjen ved ”perpendicular drop”, dvs. ved at trække lodrette grænselinjer fra kurvens minima på hver side af M-toppen og medtage hele arealet ned til nullinjen. Ved større overlap med normale proteinfraktioner kan ”tangent skimming” formentlig anvendes (som beskrevet i 4.2), idet bidraget fra normalproteiner derved reduceres. I tvivlstilfælde giver immunosubtraktion (IS-CE) det mest retvisende billede og kan anvendes vejledende til afskæring af M-komponenten (10-12).

Af ovennævnte grunde ses generelt større interlaboratorie variation ved M-komponenter beliggende i alfa- og betafraktionerne. For at sikre, at M-komponentens størrelse kan anvendes til monitorering af sygdomsaktivitet over tid, skal prøver fra samme patient afskæres ens fra gang til gang og bør derfor så vidt muligt analyseres på samme laboratorium. Desuden skal svaret ledsages af svarkommentaren ”Beliggende i alfa-proteinfraktionen” hhv. ”Beliggende i beta-proteinfraktionen” (13, 14).

M-komponenter af IgA-type, som ofte placerer sig i beta-fraktionerne, skal af ovennævnte årsager monitoreres med supplerende måling af total IgA-koncentration ved beliggenhed i beta (15, 16).

4.4.

I meget sjældne tilfælde kan M-komponenter af IgM-type ikke påvises og dermed ikke kvantificeres i elektroferogram pga. kryoglobulin eller udfældning i forbindelse med elektroforese (17-19). Dette kan ofte elimineres ved behandling af prøven med dithiothretol eller β -mercaptoethanol eller ved at holde prøven varm (min. 37 grader) fra prøvetagning til endt analysering. I sidstnævnte tilfælde tilføjes svaret denne notetekst: "Tages som kryoglobulin" (20). Dithiothretol eller β -mercaptoethanol behandling skal 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 dithiothretiol eller β -mercaptoethanol (reduceres) med henblik på at afgøre, om der tale om biklonalitet eller polymerisering af samme M-komponent. Behandling med dithiothretiol eller β -mercaptoethanol vil ofte samle toppene til én (polymerisering). Det afgøres, om prøver fra pågældende patient fremover skal reduceres hver gang i forbindelse med kvantificering.

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 enten kan påvises kvantificérbar M-komponent eller abnorm letkæde-ratio. I elektroforesen er det vigtigt at anvende samme kvantificerings-metode fra gang til gang.

4.8.

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

4.9.

Det er klinisk vigtigt at kunne påvise komplet respons (CR), hvilket definitorisk 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 bilag 3.

4.10.

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

4.11.

Påvisning og kvantificering 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 Partial Response (VGPR), Partial Response (PR), Stable Disease (SD) og Progressive Disease (PD) (21, 22).

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 skadelige effekt (23).

4.13.

For M-komponenter beliggende i gammafraktionen vurderes den interlaboratorielle præcision at være <10% for M komponenter (>10 g/L) og <20% for M komponenter 2-10 g/l. (4). For M-komponenter i betafraktionen vurderes præcisionen at være dårligere for små M-komponenter på 2-10 g/L. Den intralaboratorielle variation vil ofte være mindre. Kvantificeringsgrænsen forstås som det niveau, hvor M-komponenten kan bestemmes kvantitativt med acceptabel (intralaboratoriel) præcision (CV 20%). Denne grænse afhænger blandt andet af M-komponentens beliggenhed i elektroferogrammet. Kvantificeringsgrænsen fastsættes af det enkelte laboratorium, men bør aldrig være højere end 1 g/L. Resultater under kvantificeringsgrænsen svares som "<X g/L", hvis de kan afskæres i elektroferogrammet. Kan M-komponenten udelukkende påvises ved immunfiksation, afgives der ikke et kvantitativt svar, se punkt 5.3. Ved anvendelse af de principper for fastlæggelse af antallet af

betydende cifre, som Videnskabelige Udvalg for Kvalitet under DSKB har rekommanderet, vil de fleste laboratorier kunne aflevere svar med 2 betydende cifre (24)

Svarafgivelse

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for M-komponent analyser fra DSKB og DMSG fra 2012. Herudover bygger retningslinjen på internationalt anerkendte guidelines, kliniske studier og ”real world data”.

Praktiske overvejelser

Se nedenstående, herudover er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser

Se eksempler i bilag 3.

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”)
- IMMK: Ikke målbar M-komponent ved proteinelektroforese. Følges med frie lette kæder.

5.2.

Såfremt M-komponent er PÅVIST, anvendes den relevante immunglobulin-typespecifikke NPU-kode, fx NPU28638, og koncentrationen angives i g/L. Se svareksempler i bilag 3. Laboratoriet kan vælge at udløse listen NPU19846 ved påvist M-komponent. Der svares ikke på dette nummer, men herfra udløses den immunglobulin-type-specifikke NPU-kode.

5.3.

Ved M-komponenter, der ved afskæring i elektroferogrammet, er under kvantificeringsgrænsen svares NPU17675 ”PÅVIST” og den immunglobulin-typespecifikke NPU-kode ”<X g/L”. Såfremt en M-komponent kun kan ses ved immunfiksation og altså ikke kan detekteres ved Kapillærelektroforese, svares NPU17675 "PÅVIST", og den immunglobulin-type specifikke NPU-kode svares "Kan ikke kvantificeres. Kun detekterbar ved immunfiksation".

5.4.

Ved biklonalitet angives de to M-komponenters koncentration hver for sig med hver sin immunglobulin-typespecifikke NPU-kode. Ved flere bånd af samme type skrives den samlede størrelse. Såfremt det sikkert drejer sig om to forskellige kloner af samme type, kan dette oplyses i notetekst: ”Sandsynligvis to kloner af samme type” (se også punkt 4.5. vedrørende reduktion af prøver med dithiothretiol eller β -mercaptoethanol).

5.5.

NPU28875 og NPU28906 anvendes til at informere klinikerne om, at der er foretaget immunfiksation (men anvendes ikke, hvis der kun er foretaget immunsubtraktion). Der svares ”UDFØRT” uanset om analysen er foretaget på baggrund af klinisk- eller laboratorie-rekvisition. Alternativt kan svarkommentaren ”Immunfiksation udført” påsættes svaret på NPU17675.

5.6.

Såfremt M-komponenten er helt eller delvist beliggende i betafraktionen skrives i note: ”Beliggende i beta-protein-fraktionen” (Se svareksempel i bilag 3).

5.7.

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

5.8.

Frie lette kæder besvares med NPU19606, NPU19607 og NPU19608.

5.9.

Urinanalyser svares som beskrevet i punkt 7.2 – 7.4

Frie lette kæder i serum

9. Serum frie lette kæder-analysen kan anvendes til diagnostik, risikostratificering og monitorering af myelomatose, monoklonal gammopati med ukendt signifikans (MGUS) og AL amyloidose (D)

10. Referenceintervallet er afhængig af metode og den anvendte analyse-platform og varierer fra laboratorium til laboratorium (A)

Ad anbefaling 9-10

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for M-komponent analyser fra DSKB og DMSG fra 2012. Herudover bygger retningslinjen på internationalt anerkendte guidelines, kliniske studier og ”real world data”.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 9-10 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☐ Ja ☒ Ved ikke ☐

Ved ja, angiv da anbefalingens nr.: 10

Hvis de nye referenceværdier bruges for Freelite metoden, er det sandsynligt at ressourceforbrug på de hæmatologiske afdelinger kan reduceres, eftersom andelen af patienter med MGUS, som henvises

til knoglemarvsbiopsi og CT-skanning, reduceres med 12% (30), og letkæde MGUS diagnoser reduceres med 40% (25).

Praktiske overvejelser

Se nedenstående, herudover er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

6.1.

Der er kits fra flere leverandører på markedet. Klinisk erfaring baserer sig p.t. hovedsageligt på resultater med kits fra ”The Binding Site” (Freelite®) som bruges i størstedelen af landets laboratorier med undtagelse af laboratorierne i Region Sjælland samt Herlev Hospital, der anvender N Latex fra Siemens. Yderligere kits er kommercielt tilgængelige. Kits fra The Binding Site er baseret på polyklonale antistoffer. Kits fra Siemens er baseret på en blanding af få monoklonale antistoffer.

6.2.

De kliniske kriterier, hvori frie lette kæder indgår, er baseret på Freelite®. Ud fra disse kriterier er det vigtigt at kunne påvise ændringer på 25 % hhv. 50 % samt have en god nøjagtighed i området omkring 100 mg/L. For kappa/lambda-ratio er det vigtigt at kunne skelne mellem værdier inden for og uden for referenceintervallet, samt at have en god nøjagtighed i området omkring 100 hhv. 0,01 (22, 25, 26). Krav til intermediær præcision (CV) beregnet ud fra de kliniske kriterier er 7,0 % for kappa, 8,0 % for lambda og heraf 10,6 % for kappa/lambda-ratio. I forbindelse med en rundsending i 2016 har danske laboratorier oplyst en intermediær præcision på mellem 2 og 8 %, og hovedparten af laboratorierne vil kunne opfylde de beregnede krav. Ved anvendelse af de principper for fastlæggelse af antallet af betydende cifre, som Videnskabeligt Udvalg for Kvalitet under DSKB har rekommanderet, vil de fleste laboratorier kunne aflevere svar på kappa, lambda og kappa/lambda-ratio med to betydende cifre (24). For yderligere vedrørende krav til analysekvalitet se bilag 6.

6.3.

Isoleret forhøjelse af én letkædetype i serum ses hos næsten alle med letkædesygdom og hos mere end 80 % af myelomatosepatienter og endvidere hos de fleste patienter med lavsekretorisk myelomatose og AL amyloidose.

6.4.

Analysen kan anvendes til diagnostik og monitorering af patienter med myelomatose og AL amyloidose (25). Normale frie lette kæder er afgørende for definition af Stringent Complete Response (sCR).

6.5.

Analysen har meget lav detektionsgrænse (ned til få mg/L). Grundet den meget store biologiske spredning (fra få mg til flere gram pr liter) er det meget vigtigt at sikre mod antigen-excessproblemer. Hvis ikke apparaturet kontrollerer for dette, bør prøver analyseres i to forskellige fortyndinger.

6.6.

Der er tidligere set stor lot-lot variation, og den interlaboratorielle variation i eksterne kontrolsystemer er stor. For at sikre opmærksomhed på niveauskift ved lot-skifte anbefales det løbende at medtage egen kontrolprøve eller overvåge patientmedianen.

6.7.

Hos enkelte patienter finder analysen meget 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. I tvivlstilfælde kan prøven analyseres med et andet kit.

6.8.

Det er vist, at referenceintervaller er afhængige af metode og den anvendte analyse-platform og varierer fra laboratorium til laboratorium. Ved anvendelse af analysen fra The Binding Site (Freelite) har det vist sig, at anvendelsen af referenceintervaller som anbefales af producenten for kappa og lambda samt kappa/lambda-ratio (kappa: 3,3-19 mg/L, lambda: 5,7-26 mg/L, kappa/lambda-ratio: 0,26-1,7) (26) medfører et stort antal falsk positive resultater (27). Derfor er der udviklet nye referenceintervaller for kappa, lambda og kappa/lambda-ratio, stratificeret efter alder (≥/< 70 år) og nyrefunktion. Disse referenceintervaller er udviklet på baggrund af den store islandske befolkningsscreening af personer ≥ 40 år, Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma (iStopMM), og er siden blevet valideret i en dansk MGUS-kohorte (27-29), samt en række andre kohorter inklusiv en kohorte af amyloidose patienter (30-33). Disse referenceværdier anbefales brugt for at reducere falske positive resultater, især for kappa letkæde forhøjelse. Følgende referenceintervaller anbefales derfor for Freelite kittet:

The Binding Site/Freelite (27-29):

Normal nyrefunktion (eGFR>60 ml/min)	Nedsat nyrefunktion
<70 årige Kappa: 6,3 – 39,0 mg/L Lambda: 5,9 – 36,7 mg/L Kappa/lambda ratio: 0,44 – 2,16* *≥70 årige* Kappa: 7,0 – 55,8 mg/L Lambda: 6,4 – 48,0 mg/L Kappa/lambda ratio: 0,46 – 2,59*	*eGFR 45 – 59 ml/min* Kappa: 7,8 – 83,6 mg/L Lambda: 7,3 – 65,1 mg/L Kappa/lambda ratio: 0,46 – 2,62* *eGFR 30 – 44 ml/min* Kappa: 8,8 – 103,3 mg/L Lambda: 8,2 – 73.2 mg/L Kappa/lambda ratio: 0,48 – 3,38* eGFR < 30 ml/min Kappa: 11,7 – 265,1 mg/L Lambda: 12,6 – 150,9 mg/L Kappa/lambda ratio: 0,54 – 3,30*

Ved anvendelse af N Latex FLC fra Siemens ses angiveligt ikke samme påvirkning af FLC-ratio ved nedsat nyrefunktion (34, 35), og som Carr-Smith et al. formulerer det: ”Currently there is no explanation for this” (34). Til laboratorier, der anvender N Latex, anbefales anvendelse af originale reference intervaller fra Siemens.

Følgende referenceintervaller anbefales for Siemens:

Siemens (36)

Kappa: 6,7-22 mg/L

Lambda: 8,3-27 mg/L

Kappa/lambda-ratio: 0,31-1,6*

**) Intervallet for kappa/lambda-ratio er reelt ikke et 95 % referenceinterval, men et 'diagnostisk interval' (100% referenceinterval) (26).*

6.9.

Ved infektiøse og autoimmune tilstande ses ofte en (polyklonal) stigning i begge typer af let kæde, men bevaret normal kappa/lambda-ratio. Ved aftagende nyrefunktion ses tilsvarende en stigning i begge kædetyper, men pga. udligning i forskellen i clearence for de to kædetyper øges kappa/lambda-ratio. Derfor indgår nyrefunktion i de revurderede referenceværdier for kappa, lambda og kappa/lambda ratio for Freelite (27). Ved anvendelse af kittet fra Siemens ses der ikke den forventede ændring af kappa/lambda-ratio ved nedsat nyrefunktion (35, 37).

6.10

En dansk undersøgelse har fastlagt et interval for kappa/lambda ratio (2,5 - 97,5 percentiler) baseret på patienter i almen praksis mistænkt for myelomatose, men som viser sig ikke at have M-komponentgivende sygdom på 0,26-4,32 (38). Anvendelsen af dette interval på undersøgelsens population af patienter med M-komponentgivende sygdom førte ikke til lavere sensitivitet. Den øvre grænse i dette interval kan derfor anvendes sammen med den nedre grænse af referenceintervallet som cut-off for patienter i almen praksis mistænkt for myelomatose ved brug af Freelite (1.gangsprøver).

Urin M-komponent

11. Der skal anvendes morgenurin eller anden koncentreret spoturin til analysering af urin M-komponent. Udfør elektroforese og immunfiksation/immunsubtraktion ved positivt fund (A)
12. Hos patienter, der bedst følges med urin M-komponent, er døgnurinanalyse indiceret til påvisning af CR (A)
13. Hos patienter, der monitoreres med urin M-komponent, er døgnurinanalyse indiceret for kvantificering (A)

Ad anbefaling 11-13

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for M-komponent analyser fra DSKB og DMSG fra 2012. Herudover bygger retningslinjen på internationalt anerkendte guidelines, kliniske studier og ”real world data”.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 11-13 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Se nedenstående, herudover er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

7.1.

Undersøgelse udført af DSKB og DMSG har vist, at påvisning og typning af urin-M-komponent (agarosegelelektroforese med farvning og immunfiksation) giver ensartede resultater nationalt. 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 interlaboratorielt.

7.2.

Indikationer for urinundersøgelse ved førstegangsundersøgelse, se punkt 1.3 og 1.9. Der anvendes NPU17676. Der anvendes morgenurin eller anden koncentreret spoturin. Der udføres elektroforese i agarosegel/kapillærelektroforese og ved positivt fund immunfiksation/immunsubtraktion. Spoturin svares med NPU29236-37 og NPU29297-311, se eksempel i bilag 3.

7.3.

Urinundersøgelse på morgenurin eller koncentreret spoturin er også indiceret til påvisning af komplet respons (CR). 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. Alternativt kan svarkommentaren ”Immunfiksation udført” påsættes svaret på NPU17676.

7.4.

Visse patienter skal monitoreres med kvantificering 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 NPU28855-66 og NPU29118-23, se eksempel i bilag 3.

7.5.

Kvantificering 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 immunglobulin, kvantificeres begge komponenter og udgives hver for sig. Polyklonalt letkæde/immunglobulin (diffuse bånd som fx ses ved nyresygdom) medregnes ikke.

Interferens fra behandling med monoklonale antistoffer ved måling af M-komponent i serum

14. Monoklonale antistoffer anvendt i terapeutisk øjemed kan medføre detektion af nyopstået M-komponent. Dette er kendt fra behandling med bl.a daratumumab, elotuzumab og isatuximab, der alle er monoklonale antistoffer af typen IgG kappa, samt teclistamab som er et bispecifikt antistof af typen IgG lambda. Interferens ved ko-migration af daratumumab/isatuximab og den maligne M-komponent kan håndteres med assayet Hydrashift 2/4 (A)

Ad anbefaling 14

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger en relevant retningslinje for M-komponent analyser fra DSKB og DMSG fra 2012. Herudover bygger retningslinjen på internationalt anerkendte guidelines, kliniske studier og ”real world data”.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 14 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Praktiske overvejelser

Se nedenstående, herudover er der ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

8.1

Monoklonale antistoffer anvendt i terapeutisk øjemed kan medføre detektion af en lille nyopstået M-komponent i serum (oftest <1 g/L). Den nye M-komponent er det antistof, der behandles med og stammer ikke fra de maligne plasmaceller. En sådan falsk M-komponent ved myelomatose kan ved behandling af plasmacelle-sygdomme fejltolkes som en nyopstået klon, og i forbindelse med responsvurdering kan en persisterende M-komponent (ved ko-migration) fejltolkes som manglende evne til at bringe patienten i komplet remission (CR).

8.2

Til behandling af myelomatose er der for nuværende flest erfaringer med præparaterne daratumumab (39), reelotuzumab (40), og isatuximab (41), der er monoklonale antistoffer af typen IgG kappa, og teclistamab (42), der er et bispecifikt IgG lambda-antistof, samt andre monoklonale antistoffer, der bruges ved behandling af andre tilstande (43, 44). Ved anvendelse af ét af disse præparater kan man hos nogle patienter observere en ny M-komponent (< 1 g/L) af typen IgG-kappa/lambda i løbet af behandlingsperioden og eventuelt også få måneder efter endt behandling (45). Den mulige interferens fra disse præparater er særlig relevant ved patienter med maligne M-komponenter af samme isotype som præparaterne. Hos disse patienter er der ved serumelektroforese risiko for ko-migration af det terapeutiske antistof og M-komponenten fra sygdommen, hvilket besværliggør korrekt kvantificering af den maligne M-komponent. Hos patienter med ko-migration anbefales at måling af serum M-komponent udføres umiddelbart inden opstart af en ny behandlingscyklus for at mindske risikoen for interferens fra det terapeutiske antistof.

8.3

Interferens ved ko-migration af daratumumab eller isatuximab og den maligne M-komponent kan håndteres med assayet Hydrashift 2/4, der bygger på erfaringerne fra et "Daratumumab-specificimmunofixation electrophoresis reflex assay" (DIRA) anvendt i kliniske studier. Her anvendes et antistof rettet mod daratumumab, der ved kompleks-dannelse fører til ændret migration af daratumumab ved elektroforese. Dermed kan evt. tilbageværende malign M-komponent af typen IgG-kappa detekteres og kvantificeres. Et lignende assay findes for isatuximab.

8.4

Patienter med myelomatose i behandling med et monoklonalt antistof bør ved mistanke om interferens have udført en af analyserne beskrevet under punkt 8.3 for at sikre korrekt vurdering af responset (very good partial response (VGPR) eller complete response (CR)).

8.5

Hvis der ved kendt behandling med monoklonalt antistof ses en nytilkommet top/bånd adskilt fra den oprindelige M-komponent (og af samme type som behandlings-antistoffet), afgives svaret som vanligt

uden hensyntagen til "lægemiddel-toppen". Dog kan tilføjes kommentaren: ”Desuden ses en mindre komponent, der kan skyldes biologisk behandling. Ej medregnet i M-komponent-koncentrationen".

8.6

Hvis der rekvireres analyse til detektion af interferens fra lægemiddel, svares denne analyse med oplysning om evt. ko-migration. I tilfælde af ko-migration bør fremtidige svar på M-komponentanalysen tilføjes kommentaren: "Koncentration med forbehold pga. evt. medbestemmelse af interfererende medicin.”

5. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Specialeplanlægning for sygehusvæsenet - Gældende specialeplan: Sundhedsstyrrelsen; 2023 [Available from: https://www.sst.dk/vidensbase/sundhedsvaesenets-rammer/specialeplanlaegning-for-sygehusvaesenet/gaeldende-specialeplan.
2. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, et al. 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;147(1):22-42.
3. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem. 2009;55(8):1517-22.
4. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. Clin Chem. 2009;55(3):499-504.
5. Murray DL, Puig N, Kristinsson S, Usmani SZ, Dispenzieri A, Bianchi G, et al. Mass spectrometry for the evaluation of monoclonal proteins in multiple myeloma and related disorders: an International Myeloma Working Group Mass Spectrometry Committee Report. Blood Cancer J. 2021;11(2):24.
6. Schild C, Wermuth B, Trapp-Chiappini D, Egger F, Nuoffer JM. Reliability of M protein quantification: comparison of two peak integration methods on Capillarys 2. Clin Chem Lab Med. 2008;46(6):876-7.
7. Cárdenas Fernández MC, Pérez Surribas D, Pérez Garay R, Jiménez Jiménez J, Gella Concustell A, Zapico Muñiz E, et al. Vertical cutoff methods in serum protein electrophoresis for the measurement of monoclonal protein concentrations: Which is best? Clin Chim Acta. 2020;510:573-80.
8. Miller JJ, Taher J, Kulasingam V, Chan PC. To skim or splice? Comparing the quantification of M-proteins using two peak-integration protocols across multiple electrophoresis platforms. Clin Biochem. 2022;102:44-9.
9. Turner KA, Frinack JL, Ettore MW, Tate JR, Graziani MS, Jacobs JFM, et al. An international multi-center serum protein electrophoresis accuracy and M-protein isotyping study. Part I: factors impacting limit of quantitation of serum protein electrophoresis. Clin Chem Lab Med. 2020;58(4):533-46.
10. Keren DF, Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. Clin Chem Lab Med. 2016;54(6):947-61.
11. Kitson AL, Taylor AS, Giacherio DA, Keren DF. Reflexing Suspicious β-Region Findings on Capillary Serum Protein Electrophoresis to Immunofixation or Immunosubtraction for Detecting Monoclonal Proteins. Am J Clin Pathol. 2022;157(2):171-9.
12. Schroeder LF, Huls F, Williams CL, Li SH, Keren DF. A Novel Approach to Estimating M-Protein Concentration: Capillary Electrophoresis Quantitative Immunosubtraction. J Appl Lab Med. 2018;2(6):914-9.
13. Jacobs JFM, Turner KA, Graziani MS, Frinack JL, Ettore MW, Tate JR, et al. An international multi-center serum protein electrophoresis accuracy and M-protein isotyping study. Part II: limit of detection and follow-up of patients with small M-proteins. Clin Chem Lab Med. 2020;58(4):547-59.
14. Smith JD, Wijeratne N, Schneider HG, de Malmanche T, Hissaria P, Toit SD, et al. Report of the Survey Conducted by RCPAQAP on Current Practices for Beta-Migrating Paraprotein Reporting. Clin Biochem Rev. 2021;42(1):11-6.
15. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e46.
16. Visram A, Vaxman I, A SAS, Parmar H, Dispenzieri A, Kapoor P, et al. Disease monitoring with quantitative serum IgA levels provides a more reliable response assessment in multiple myeloma patients. Leukemia. 2021;35(5):1428-37.
17. Attaelmannan M, Levinson SS. Understanding and identifying monoclonal gammopathies. Clin Chem. 2000;46(8 Pt 2):1230-8.

18. 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.
19. Schild C, Egger F, Kaelin-Lang A, Nuoffer JM. Monoclonal gammopathy missed by capillary zone electrophoresis. Clin Chem Lab Med. 2011;49(7):1217-9.
20. M. G. Cryoglobulin og blodprøvetagning – “Hvor svært kan det være”. BDIO. 2004.
21. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467-73.
22. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117(18):4691-5.
23. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. Blood. 2006;108(8):2520-30.
24. ref. PfD.
25. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. Leukemia. 2009;23(2):215-24.
26. Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. 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(9):1437-44.
27. Long TE, Indridason OS, Palsson R, Rognvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S, et al. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study. Blood Cancer J. 2022;12(9):133.
28. Andersen LS, Mæng CV, Rögnvaldsson S, Long TE, Brieghel C, Hermansen E, et al. Revised criteria for light chain MGUS enhance diagnostic accuracy and risk stratification. Blood Cancer Journal. 2026;16(1):50.
29. Maeng CV, Rögnvaldsson S, Einarsson Long T, Brieghel C, Hermansen E, Niemann CU, et al. Revised free light chain reference intervals enhance risk stratification in monoclonal gammopathy of undetermined significance and reduce overdiagnosis. Blood Cancer J. 2025;15(1):80.
30. Karaaoui A, Ghandour L, Daher R. Serum free light chains reference intervals for the Lebanese population. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2024;63.
31. Luo X, Zhang X, Yuan X, Zhao P, Zhang W, Deng L, et al. Assessment of serum free light chain measurements in a large Chinese chronic kidney disease cohort: a multicenter real-world study. Clin Chem Lab Med. 2025;63(9):1757-65.
32. Milani P, Sanna GD, Bellofiore C, Nuvolone M, Basset M, Mussinelli R, et al. Diagnostic Performance of the New Free Light Chain Ratio in Systemic Amyloidosis. JACC CardioOncol. 2025;7(6):751-9.
33. Shpitzer D, Cohen YC, Shragai T, Melamed G, Reiner-Benaim A, Avivi I. Adopting the new iStopMM-based criteria for light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: an ongoing debate. Haematologica. 2025;110(2):532-5.
34. Carr-Smith HD, Jenner EL, Evans JA, Harding SJ. Analytical issues of serum free light chain assays and the relative performance of polyclonal and monoclonal based reagents. Clin Chem Lab Med. 2016;54(6):997-1003.
35. Kennard A, Hawley C, Tate J, Klingberg S, Pretorius C, Hutchison C, et al. Comparison of Freelite™ and N Latex serum free light chain assays in subjects with end stage kidney disease on haemodialysis. Clin Chem Lab Med. 2016;54(6):1045-52.
36. Velthuis HT, Knop I, Stam P, van den Broek M, Bos HK, Hol S, et al. N Latex FLC - new monoclonal high-performance assays for the determination of free light chain kappa and lambda. Clin Chem Lab Med. 2011;49(8):1323-32.
37. Jacobs JF, Hoedemakers RM, Teunissen E, Te Velthuis H. N Latex FLC serum free light-chain assays in patients with renal impairment. Clin Chem Lab Med. 2014;52(6):853-9.
38. Sandfeld-Paulsen B, Aggerholm-Pedersen N, Samson MH, Møller HJ. A Cohort Study of Free Light Chain Ratio in Combination with Serum Protein Electrophoresis as a First-Line Test in General Practice. Cancers (Basel). 2022;14(12).
39. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(13):1207-19.

40. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;373(7):621-31.
41. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, Beksac M, Pour L, Hájek R, et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2024;391(17):1597-609.
42. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505.
43. Kadkhoda K, Faiman B, Valent J, Albahra S, Boyert N. The first case of Teclistamab interference with serum electrophoresis and immunofixation. Clin Chem Lab Med. 2025;63(4):e117-e9.
44. Pelletier S, Florent L, Gillery P, Oudart JB. Interference of therapeutic monoclonal antibodies with electrophoresis and immunofixation of serum proteins: state of knowledge and systematic review. Clin Chem Lab Med. 2025;63(12):2355-65.
45. Shirouchi Y, Kaihara K, Sekita T, Amano N, Nakayama K, Miyake K, et al. Impact of M-protein detection on the response evaluations of patients undergoing treatment with the IgG-κ monoclonal antibodies daratumumab or isatuximab, and discrepancies between immunofixation electrophoresis (IFE) systems and reagents. Cancer Med. 2024;13(16):e70128.
46. Hill PG, Forsyth JM, Rai B, Mayne S. Serum free light chains: an alternative to the urine Bence Jones proteins screening test for monoclonal gammopathies. Clin Chem. 2006;52(9):1743-8.
47. Holding S, Spradbery D, Hoole R, Wilmot R, Shields ML, Levoguer AM, et al. Use of serum free light chain analysis and urine protein electrophoresis for detection of monoclonal gammopathies. Clin Chem Lab Med. 2011;49(1):83-8.
48. Hutchison CA, Plant T, Drayson M, Cockwell P, Kountouri M, Basnayake K, et al. Serum free light chain measurement aids the diagnosis of myeloma in patients with severe renal failure. BMC Nephrol. 2008;9:11.
49. McTaggart MP, Lindsay J, Kearney EM. Replacing urine protein electrophoresis with serum free light chain analysis as a first-line test for detecting plasma cell disorders offers increased diagnostic accuracy and potential health benefit to patients. Am J Clin Pathol. 2013;140(6):890-7.
50. Nowrousian MR, Brandhorst D, Sammet C, Kellert M, Daniels R, Schuett P, et al. Serum free light chain analysis and urine immunofixation electrophoresis in patients with multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2005;11(24 Pt 1):8706-14.
51. Katzmann JA, Abraham RS, Dispenzieri A, Lust JA, Kyle RA. Diagnostic performance of quantitative kappa and lambda free light chain assays in clinical practice. Clin Chem. 2005;51(5):878-81.
52. Abadie JM, Bankson DD. Assessment of serum free light chain assays for plasma cell disorder screening in a Veterans Affairs population. Ann Clin Lab Sci. 2006;36(2):157-62.
53. Singh G. Serum Free Light Chain Assay and κ/λ Ratio Performance in Patients Without Monoclonal Gammopathies: High False-Positive Rate. Am J Clin Pathol. 2016;146(2):207-14.
54. Kaplan LA. Determination and application of desirable analytical performance goals: the ISO/TC 212 approach. Scand J Clin Lab Invest. 1999;59(7):479-82.
55. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med. 2015;53(6):833-5.
56. Bartlett WA, Braga F, Carobene A, Coşkun A, Prusa R, Fernandez-Calle P, et al. A checklist for critical appraisal of studies of biological variation. Clin Chem Lab Med. 2015;53(6):879-85.
57. Carobene A. Reliability of biological variation data available in an online database: need for improvement. Clin Chem Lab Med. 2015;53(6):871-7.
58. Hansen CT. Performance goals for immunoglobulins and serum free light chain measurements in plasma cell dyscrasias can be based on biological variation. Clin Chem Lab Med. 2016;54(6):1031-3.
59. Fraser CG, Hyltoft Peterson P, Larsen ML. Setting analytical goals for random analytical error in specific clinical monitoring situations. Clin Chem. 1990;36(9):1625-8.
60. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. Ann Clin Biochem. 1997;34 (Pt 1):8-12.

61. Braga F, Infusino I, Dolci A, Panteghini M. Biological variation of free light chains in serum. Clin Chim Acta. 2013;415:10-1.
62. Katzmann JA, Snyder MR, Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Benson JT, et al. 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(12):1687-92.
63. Hansen CT, Münster AM, Nielsen L, Pedersen P, Abildgaard N. Clinical and preclinical validation of the serum free light chain assay: identification of the critical difference for optimized clinical use. Eur J Haematol. 2012;89(6):458-68.
64. Jacobs JF, Tate JR, Merlini G. Is accuracy of serum free light chain measurement achievable? Clin Chem Lab Med. 2016;54(6):1021-30.
65. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.

6. Metode

Litteratursøgning

Retningslinjen er udarbejdet på baggrund af den tidligere retningslinje ” Retningslinje for M-komponent analyser” udarbejdet af DSKB og DMSG 2022.

Desuden er denne suppleret med en litteratursøgning i PubMed

Evidensen er vurderet i relation til Oxford Levels of evidence 2009.

Litteraturgennemgang

Der blev foretaget en litteratursøgning i PubMed med fokus på M-proteinmålinger, serum frie lette kæder, MGUS og myelomatose. Søgningen blev gennemført oktober 2025 og omfattede studier publiceret på engelsk. Der blev inkluderet kliniske studier, populationsbaserede studier, kohortestudier, systematiske reviews samt relevante internationale guidelines, der omhandlede diagnostik, monitorering, referenceintervaller, risikostratificering eller klinisk anvendelse af M-protein og frie lette kæder hos patienter med monoklonale gammopatier.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet i fællesskab af forfattergruppen. Forslag til ændringer har løbende været cirkuleret blandt forfatterne, og eventuelle uenigheder er blevet drøftet på møder, hvor der blev opnået konsensus i gruppen.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Hvis de nye referenceværdier for kappa og lambda lette kæder implementeres for Freelite-metoden, er det sandsynligt at ressourceforbruget på de hæmatologiske afdelinger kan reduceres, idet andelen af patienter med MGUS, der henvises til knoglemarvsbiopsi og CT-skanning, forventes at falde med omkring 12 % (30), samtidig med at antallet af letkæde-MGUS-diagnoser reduceres med ca. 40 % (25).

Interessentinvolvering

Der har ikke været andre end læger fra DSKB og DMSG ind over udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring

Retningslinje har været sendt i høring til alle medlemmer af de 2 involverede selskaber, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi og Dansk Myelomatose Studiegruppe.

Godkendelse

Faglig godkendelse

Retningslinjen er fremsendt til og godkendt af den multidisciplinære Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG) og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi.

Administrativ godkendelse

Retningslinjen er administrativ godkendt af Retningslinjefunktionen i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut d. 8. juni 2026.

Behov for yderligere forskning

Der er ikke lavet anbefaling på dette område.

Forfattere og habilitet

DMSG

- Sigrún Thorsteinsdóttir, Læge, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter.
- Cecilie Velsø Mæng, Læge, ph.d.-studerende, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet, ingen interessekonflikter.
- Charlotte Toftmann Hansen, Hæmatolog, Overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, ingen interessekonflikter.
- Henrik Gregersen, Hæmatolog, Overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Ålborg Universitetshospital, ingen interessekonflikter.

DSKB

- Mikala Klok Jørgensen, Biokemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Slagelse, Næstved, Nykøbing F sygehuse, ingen interessekonflikter.
- Anders Abildgaard, overlæge, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, ingen interessekonflikter.
- Marianne Benn, Professor, Overlæge, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, København, ingen interessekonflikter.
- Jesper Revsholm, Overlæge, Blodprøver og Biokemi, Odense Universitetshospital, Odense, ingen interessekonflikter.
- Simon Lykkeboe, Biokemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, Aalborg, ingen interessekonflikter.

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres i 2031, medmindre nye data eller væsentlige udviklinger på området nødvendiggør en tidligere revision. DMSG er ansvarlig tovholder for retningslinjen

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DMSG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

8. Implementering

De udførende biokemiske afdelinger på landets hospitaler er ansvarlige for at implementere de ændringer, der er foretaget i retningslinjen. Der informeres om den opdaterede retningslinje i det faglige medlemsblad for Dansk Selskab for Klinisk Biokemi selskab (DSKB-Nyt) samt på DSKBs generalforsamling 2026.

9. Bilag

Bilag 1. Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Referencer	Opdateret.
Forfattere	Opdateret

Bilag 2 - Eksempel på behandling af prøver med β-mercaptoethanol og dithiothretol

Reducerende behandling med β-mercaptoethanol (BME):

Fremstil BME opløsning af 1 % β-mercaptoethanol i Fluidil (Sebia PN 4587, 1 rør á 5 mL). 100 µL BME opløsning tilsættes til 300 µL ufortyndet serum. Bland og analyser prøveblandingen indenfor 15 minutter. Nogle prøver kan kræve længere tids behandling

Reducerende behandling med Dithiothretol (DTT):

Fremstil reducerende DTT opløsning af 0,5 M Dithiothretol i DTT-diluent (Sebia PN 4589, 1 glas á 13 mL). 180 µL ufortyndet serum tilsættes 3 µL reducerende DTT opløsning. Bland og analyser prøveblandingen efter 10 minutter. Nogle prøver kan behøve kortere eller længere tids behandling eller tilsætning af en større mængde DTT opløsning.

Bilag 3 – Ændringer i brugsnavne og eksempler på rekvisition og svar.

Ændringer i brugsnavne for M-komponent koncentrationsmålinger i plasma, tilsvarende ændringer er foretaget for navngivning af urinanalyser (se alle IUPAC koder og nye nationale kortnavne i Bilag 4)

NPU kode	**NKN kortnavn (tidligere version)**	**Brugsnavn (2026)**
NPU28634	IgA (kappa;monoklonalt);P	M-komponent (IgA kappa);P
NPU28635	IgA (lambda;monoklonalt);P	M-komponent (IgA lambda);P
NPU28636	IgD (kappa;monoklonalt);P	M-komponent (IgD kappa);P
NPU28637	IgD (lambda;monoklonalt);P	M-komponent (IgD lambda);P
NPU28638	IgG (kappa;monoklonalt);P	M-komponent (IgG kappa);P
NPU28639	IgG (lambda;monoklonalt);P	M-komponent (IgG lambda);P
NPU28640	IgM (kappa;monoklonalt);P	M-komponent (IgM kappa);P
NPU28641	IgM (lambda;monoklonalt);P	M-komponent (IgM lambda);P
NPU28642	IgE (kappa;monoklonalt);P	M-komponent (IgE kappa);P
NPU28643	IgE (lambda;monoklonalt);P	M-komponent (IgE lambda);P
NPU28644	Kappa-kæde (frit;monoklonalt);P	M-komponent (Kappa);P
NPU28645	Lambda-kæde (frit;monoklonalt);P	M-komponent (Lambda);P
NPU28923	IgA (monoklonalt);P	M-komponent (IgA);P
NPU28924	IgD (monoklonalt);P	M-komponent (IgD);P
NPU28925	IgG (monoklonalt);P	M-komponent (IgG);P
NPU28926	IgM (monoklonalt);P	M-komponent (IgM);P
NPU28927	IgE (monoklonalt);P	M-komponent (IgE);P

<u>Eksempler på rekvisition og svar</u>

Eksempel 1: Negativ prøve

NPU17675	M-komponent;P	IKKE PÅVIST
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST

Eksempel 2: Negativ men tvivlsom førstegangsprøve

NPU17675	M-komponent;P	TVIVL*
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST

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

Eksempel 3: Oligokloni, dvs. mange små bånd/toppe

NPU17675	M-komponent;P	OLIGO*
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST

*Oligoklonalt monster, ingen sikker M-komponent

Eksempel 4: Serum M-komponent påvist med immunfiksation

NPU17675	M-komponent;P	PÅVIST
NPU19846	M-komponent gruppe; P	
NPU28638	M-komponent (IgG kappa);P	12 g/L
NPU28875	M-komponent (immunfiksation);P	UDFØRT*

*) alternativt kan svarkommentaren "Immunfiksation udført" påsættes NPU17675.

Eksempel 5: Serum M-komponent påvist, immunfiksation er ikke udført

NPU17675	M-komponent;P	PÅVIST
NPU19846	M-komponent gruppe; P	
NPU28638	M-komponent (IgG kappa);P	12 g/L

Eksempel 6: Som eks. 4 + negativ urinundersogelse

NPU17675	M-komponent;P	PÅVIST
NPU19846	M-komponent gruppe; P	
NPU28638	M-komponent (IgG kappa);P	12 g/L
NPU28875	M-komponent (immunfiksation);P	UDFØRT*
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST

*) alternativt kan svarkommentaren "Immunfiksation udført" påsættes NPU17675.

Eksempel 7: Biklonalitet, dvs. to M-komponenter påvist

NPU17675	M-komponent;P	PÅVIST
NPU19846	M-komponent gruppe; P	
NPU28638	M-komponent (IgG kappa);P	12 g/L
NPU28634	M-komponent (IgA kappa);P	3 g/L
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST

I noten: Biklonal

Eksempel 8: M-komponent på oligoklonal baggrund

NPU17675	M-komponent;P	PÅVIST*
NPU19846	M-komponent gruppe; P	
NPU28638	M-komponent (IgG kappa);P	12 g/L
NPU28875	M-komponent (immunfiksation);P	UDFØRT**
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST

*) M-komponent på oligoklonal baggrund

**) alternativt kan svarkommentaren "Immunfiksation udført" påsættes NPU17675.

Eksempel 9: M-komponent beliggende i beta-fraktionen

NPU17675	M-komponent;P	PÅVIST*
NPU19846	M-komponent gruppe; P	
NPU28634	M-komponent (IgA kappa);P	3 g/L
NPU28875	M-komponent (immunfiksation);P	UDFØRT**
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST

*Beliggende i beta-proteinfraktionen

**) alternativt kan svarkommentaren "Immunfiksation udført" påsættes NPU17675.

Eksempel 10: Negativ prøve. Både for serum- og urin-immunfiksation er udført

NPU17675	M-komponent;P	IKKE PÅVIST
NPU28875	M-komponent (immunfiksation);P	UDFØRT*
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST
NPU28906	M-komponent (immunfiksation);U	UDFØRT**

*) alternativt kan svarkommentaren "Immunfiksation udført" påsættes NPU17675.
**) alternativt kan svarkommentaren "Immunfiksation udført" påsættes NPU17676.

Eksempel 11: Monitorering af patient

		06-06-2011	05-11-2011	15-01-2012§	02-02-2013§	04-03-2013§	30-03-2013
NPU17675	M-komponent;P	PÅVIST	PÅVIST	PÅVIST	PÅVIST	OLIGO**	IKKE PÅVIST
NPU19846	M-komponent gruppe;P						
NPU28638	M-komponent (IgG kappa);P	12 g/L	4 g/L	<1 g/L	PÅVIST*	IKKE PÅVIST	
NPU28634	M-komponent (IgG A kappa);P			<1 g/L	PÅVIST*	IKKE PÅVIST	
NPU28875	M-komponent (immunfiksation);P			UDFØRT	UDFØRT	UDFØRT	UDFØRT
NPU17676	M-komponent;U	IKKE PÅVIST					

*Kan ikke kvantificeres. Kun detekterbar ved immunfiksation
**Oligoklonalt mønster, ingen sikker M-komponent
§:
15/01/2012:
M-komponenterne kan påvises ved screening eller ved immuntypning pa kapillæreletroforese, men er mht. koncentration
under kvantifikationsgrænsen.
02/02/2013:
M-komponenterne kan IKKE påvises ved screening eller immuntyping ved kapillær-elektroforese. Kan kun påvises ved
immunfiksation.
04/03/2013: Oprindelig M-komponent kan IKKE påvises som en del af det oligoklonale monster.

Svar-eksempel
12: Urin M-komponent påvist i spoturin

NPU17675	M-komponent;P	IKKE PÅVIST
NPU17676	M-komponent;U	PÅVIST
NPU57522	M-komponent (semikvant) gruppe	IKKE PÅVIST
NPU29236	M-komponent (Kappa);U	PÅVIST

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

NPU17675	M-komponent;P	IKKE PÅVIST
NPU17676	M-komponent;U	PÅVIST
NPU29119	M-komponent gruppe;Pt(U)	
NPU28865	M-komponent (Kappa);Pt(U)	0,74 g/d
NPU28855	M-komponent (IgA kappa); Pt(U)	0,15 g/d

Bilag 4 - Anbefalede NPU-koder til rekvisition og svarafgivelse

Rekvisition:

Rekvisition af serum og urin M-komponent samt immunfiksation

NPU id	Kort helterm	Brugsnavn
NPU17675	P-M-komponent;arb.k.(proc.)=?	M-komponent;P
NPU17676	U-M-komponent;arb.k.(proc.)=?	M-komponent;U
NPU28875	P-M-komponent;arb.k.(proc.;IFE)=?	M-komponent (immunfiksation);P
NPU28906	U-M-komponent;arb.k.(proc.;IFE)=?	M-komponent (immunfiksation);U

Svarafgivelse:

Grupper: Kan i visse systemer anvendes som overskrift ved svarafgivelse

NPU id	Kort helterm	Brugsnavn
NPU29119	Pt(U)—Immunglobulin(monoklonalt); massehast.(liste)	M-komponent gruppe;Pt(U)
NPU19846	P—M-komponent; massek.(liste)	M-komponent gruppe;P
NPU57552	U—M-komponent; arb.k.(liste; proc.)	M-Komponent (semikvant) gruppe; U

Serum: Typespecifikke koder til angivelse af påvist M-komponent type og koncentration

NPU id	Kort helterm	Brugsnavn
NPU28634	P—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgA kappa);P
NPU28635	P—Immunglobulin A(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgA lambda);P
NPU28636	P—Immunglobulin D(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgD kappa);P
NPU28637	P—Immunglobulin D(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgD lambda);P
NPU28638	P—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgG kappa);P
NPU28639	P—Immunglobulin G(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgG lambda);P
NPU28640	P—Immunglobulin M(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgM kappa);P
NPU28641	P—Immunglobulin M(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgM lambda);P

NPU28642	P—Immunglobulin E(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgE kappa);P
NPU28643	P—Immunglobulin E(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgE lambda);P
NPU28644	P—Immunglobulin kappa-Kæder(frit;monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (Kappa);P
NPU28645	P—Immunglobulin lambda-Kæder(frit;monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (Lambda);P
NPU28923	P—Immunglobulin A(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgA);P
NPU28924	P—Immunglobulin D(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgD);P
NPU28925	P—Immunglobulin G(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgG);P
NPU28926	P—Immunglobulin M(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgM);P
NPU28927	P—Immunglobulin E(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgE);P

Spot-urin: Typespecifikke koder til angivelse af påvist M-komponent type

NPU id	**Kort helterm**	**Brugsnavn**
NPU29236	U—Immunglobulin kappa-Kæder(frit;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (Kappa);U
NPU29237	U—Immunglobulin lambda-Kæder(frit;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (Lambda);U
NPU29297	U—Immunglobulin A(kappa;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgA kappa);U
NPU29298	U—Immunglobulin A(lambda;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgA lambda);U
NPU29299	U—Immunglobulin A(monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgA);U
NPU29300	U—Immunglobulin D(kappa;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgD kappa);U
NPU29301	U—Immunglobulin D(lambda;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgD lambda);U
NPU29302	U—Immunglobulin D(monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgD);U
NPU29303	U—Immunglobulin E(kappa;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgE kappa);U
NPU29304	U—Immunglobulin E(lambda;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgE lambda);U
NPU29305	U—Immunglobulin E(monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgE);U
NPU29306	U—Immunglobulin G(kappa;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgG kappa);U
NPU29307	U—Immunglobulin G(lambda;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgG lambda);U

NPU29308	U—Immunglobulin G(monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgG);U
NPU29309	U—Immunglobulin M(kappa;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgM kappa);U
NPU29310	U—Immunglobulin M(lambda;monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgM lambda);U
NPU29311	U—Immunglobulin M(monoklonalt); arb.k.(proc.) = ?	M-komponent (IgM);U

Døgn-urin: Typespecifikke koder til angivelse af påvist M-komponent type og døgnudskillelse

NPU id	**Kort helterm**	**Brugsnavn**
NPU28855	Pt(U)—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgA kappa);Pt(U)
NPU28856	Pt(U)—Immunglobulin A(lambda; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgA lambda);Pt(U)
NPU28857	Pt(U)—Immunglobulin D(kappa; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgD kappa);Pt(U)
NPU28858	Pt(U)—Immunglobulin D(lambda; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgD lambda);Pt(U)
NPU28859	Pt(U)—Immunglobulin E(kappa; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgE kappa);Pt(U)
NPU28860	Pt(U)—Immunglobulin E(lambda; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgE lambda);Pt(U)
NPU28861	Pt(U)—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgG kappa);Pt(U)
NPU28862	Pt(U)—Immunglobulin G(lambda; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgG lambda);Pt(U)
NPU28863	Pt(U)—Immunglobulin M(kappa; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgM kappa);Pt(U)
NPU28864	Pt(U)—Immunglobulin M(lambda; monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgM lambda);Pt(U)
NPU28865	Pt(U)—Immunglobulin kappa-Kæder(frit;monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (Kappa);Pt(U)
NPU28866	Pt(U)—Immunglobulin lambda-Kæder(frit;monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (Lambda);Pt(U)
NPU29118	Pt(U)—Immunglobulin A(monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgA);Pt(U)
NPU29120	Pt(U)—Immunglobulin D(monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgD);Pt(U)
NPU29121	Pt(U)—Immunglobulin E(monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgE);Pt(U)
NPU29122	Pt(U)—Immunglobulin G(monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgG);Pt(U)

NPU29123	Pt(U)—Immunglobulin M(monoklonalt); massehast. = ? g/d	M-komponent (IgM);Pt(U)

Døgn-urin: Typespecifikke koder til angivelse af påvist M-komponent koncentration*

NPU id	Kort helterm	Brugsnavn
NPU28843	U—Immunglobulin A(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgA kappa);U
NPU28844	U—Immunglobulin A(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgA lambda);U
NPU28845	U—Immunglobulin D(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgD kappa);U
NPU28846	U—Immunglobulin D(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgD lambda);U
NPU28847	U—Immunglobulin E(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgE kappa);U
NPU28848	U—Immunglobulin E(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgE lambda);U
NPU28849	U—Immunglobulin G(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgG kappa);U
NPU28850	U—Immunglobulin G(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgG lambda);U
NPU28851	U—Immunglobulin M(kappa; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgM kappa);U
NPU28852	U—Immunglobulin M(lambda; monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgM lambda);U
NPU28853	U—Immunglobulin kappa-Kæder(frit;monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (Kappa);U
NPU28854	U—Immunglobulin lambda-Kæder(frit;monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (Lambda);U
NPU29124	U—Immunglobulin A(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgA);U
NPU29125	U—Immunglobulin D(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgD);U
NPU29126	U—Immunglobulin E(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgE);U
NPU29127	U—Immunglobulin G(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgG);U
NPU29128	U—Immunglobulin M(monoklonalt); massek. = ? g/L	M-komponent (IgM);U
NPU19847	U—M-komponent; massek.(liste)	M-komponent gruppe;U

*) Disse NPU-koder anvendes ifm. beregning af døgnudskillelsen ved multiplikation med diuresen. Det anbefales ikke, at disse koder anvendes i det for rekvirenterne synlige svar.

Serum: Typespecifikke koder til angivelse af koncentration og ratio af frie lette kader*

NPU id	Kort helterm	Brugsnavn

NPU19606	P—Kappa-kæde(Ig)(frit); massek. = ? mg/L	Kappa-kæde(Ig) frit;P
NPU19607	P—Lambda-kæde(Ig)(frit); massek. = ? mg/L	Lambda-kæde(Ig) frit;P
NPU19608	P—Kappa-kæde(Ig)(frit)/Lambda-kæde(Ig)(frit); masseratio = ?	Kappa/Lambda-kæde(Ig) frit;P

*Koderne kan anvendes til både rekvisition og svar. Alternativt kan der anvendes lokalkode som gruppe

Bilag 5 - Baggrund for anvendelsen af FLC ved 1.gangsprøver

Meget lav kompliance for døgnurin-opsamling

En dansk opgørelse viste, at der kun blev indsendt urinprøver i under 10 % af tilfældene af primær udredning. Det lave sammenfald af blod- og urinprøver er i overensstemmelse med udenlandske undersøgelse, hvor der er rapporteret indsendelse af begge prøver i 17 % til 40 % af tilfældene (46-49).

Højere sensitivitet

Bestemmelse af serum frie lette kæder har højere sensitivitet end urin elektroforese. Baggrunden er, at de frie lette kæder først optræder i urinen, når nyrernes kapacitet for reabsorption af frie lette kæder overskrides. I et studie optrådte Bence Jones proteinuri ved mediane koncentrationer af serum kappa og lambda lette kæder på henholdsvis 113 mg/l and 278 mg/l, altså højere end detektionsgrænsen for serum frit letkæde assays (50). Katzman et al. sammenlignede sensitiviteten af forskellige kombinationer af serum elektroforese, serum immunfixation, frie lette kæder, urin protein elektroforese og urin immunfixation hos 1877 patienter med forskellige typer af nydiagnostiseret monoklonale gammopati (3). Kombinationen af serum elektroforese og bestemmelse af serum frie lette kæder påviste forandringer hos 1770 af patienterne (94,3 %).
Kombinationen identificerede alle patienter med myelomatose og Mb.Waldenstrøm, mens sensitiviteten for andre monoklonale gammopatier var lavere f.eks. 465 af 524 MGUS individer (88,7 %). Serum M-komponent eller skæv kappa/lambda ratio blev fundet hos 559 af 581 (96,2 %) af patienter med AL amyloidose.
En række studier har vurderet sensitiviteten af kombinationen af serum elektroforese og bestemmelse af frie lette kæder på prøver indsendt på mistanke om monoklonal gammopati. Studiepopulationerne er meget forskellige. Sensitiviteten af kombinationen af serum protein elektroforese og serum frie lette kæder er rapporteret i et niveau 82,3 – 100 % (3, 49, 51). Tilsvarende er specificiteten i disse undersøgelser vurderet til 96,8 – 99 %

Hurtigere automatiserede svar

Automatiserede assays for serum frie lette kæder giver mulighed for hurtigere svar end døgnurinelektroforese. Desuden udelades den subjektive bedømmelse, der indgår i vurdering af urinelektroforeserne.

Ulemper

Argumenter mod overgang til bestemmelse af serum frie lette kæder er den højere pris pga. et forventet højere antal prøver sammenlignet med de ikke indsendte urinundersøgelser. Flere studier har rapporteret falsk positive kappa/lambda ratioer med stor variation, der sandsynligvis afspejler de undersøgte patienter. Der er rapporteret falsk positive kappa/lambda ratioer på 0 – 36,4 %, men dette kan reduceres betydeligt ved at bruge opdaterede referenceværdier (29, 46, 51-53). Der er ingen tilgængelig viden om antallet af falsk positive test, når serum fri letkæde analyse anvendes som screening i større grupper f.eks. i forbindelse med udredning af osteoporose eller polyneuropati.

Bilag 6 - Uddybning af krav til analysekvalitet for frie lette kæder

Opstilling af krav til analysekvalitet for kvantitative analysemetoder
Der er international konsensus om fastlæggelse af mål for analysemetoders performance (54, 55) ud fra:
Model 1 - clinical outcome (direkte eller indirekte)
Model 2 - biological variation
Model 3 - state of the art
Ved anvendelse af model 2 findes nu en tjekliste fra Biological Variation Working Group under EFLM (56, 57), som kan anvendes ved vurdering af studierne bag de tilgængelige data for biologisk variation.

Krav til analysekvalitet for sFLC ud fra biologisk variation
Om fastlæggelse af mål ud fra biologisk variation, model 2, se Mini Review fra 2016 (58).
Der findes tre studier over **biologisk variation**, se sammenligning fra to af dem i tabel 1:

Studie	I. Clin Chim Acta 2013(7)	III:Clin Chem 2011(8)	IV: EFLM biological variation
Analysemetode	FreeLite SPAplus turbidimetri	FreeLite BNII nefelometri	Unknown
Design	2 måneder 21 raske 5 res.per person	Retrospektiv 5 år 158 ptt i stabil fase 5,2 res.per person	Meta-analyse af 325 personer
CV_i for κ **CV_g for κ**	8,1 % 14,1 %	FLCi 27,8 % (>100 mg/L) -	5,9% (95%CI: 4,8-8,1%) 14,6% (14,1-15,3%)
CV_i for λ **CV_g for λ**	7,0 % 27,5 %	FLCi 27,8 % (>100mg/L) -	5,6% (4,8-7,0%) 21,9% (17,3-27,5%)
CV_i for κ/ λ-ratio **CV_g for κ/ λ-ratio**	4,5 % 15,3 %	- -	-

Tabel 1. CVi: intra-individuel biologisk variation. CVg: inter-individuel biologisk variation. FLCi: involved FLC. EFLM biological variation, tilgået 18.03.2026. https://biologicalvariation.eu/meta_calculations

Langtidsstudiet III viser forventeligt højere variation end studie I og II. Ud fra studierne kan opstilles mål for intermediær præcision (CV), målekorrekthed (bias) og total error (TE). Desuden kan den intraindividuelle biologiske variation CVi anvendes ved estimering af den kritiske difference, RCV (reference change value): $RCV = Z * \sqrt{2} * \sqrt{CV_i^2 + CV_p^2 + CV_a^2}$.

CVp er det præanalytiske bidrag, CVa den lokale analytiske variation og Z en konstant, der afhænger af sandsynligheden og oftest sættes til 1,96 (95 %); det kan vælges at se bort fra CVp (59). Tabel 2 viser idealmål for det såkaldt **ønskelige** niveau for CV, bias og TE (60) samt kritisk differens "RCV", ud fra studie I-II-III, samt et [muligt forslag] til acceptable niveauer:

Enhed: %	Mål for CV	Mål for bias	Mål for TE	RCV
Kappa	4,0 – 2,2 – 13,9/ [4,0]	4,1 – 5,3 – ()/ [5,0]	10,7 – 8,9 – ()/ [11,6]	22,6 – 24 – 79
Lambda	3,5 – 3,5 – 13,9/ [3,5]	7,1 – 7,6 – ()/ [7,5]	12,9 – 13,4 – ()/ [13,3]	19,6 – 23 – 79
sFLC-ratio	2,3 – () – ()/ [3,0]	4,0 – () – ()/ [5,0]	7,7 – () – ()/ [10,0]	13,4 – () – ()

Tabel 2. Total error: TEa = Bias + 1,65 * CV_a. Kritisk difference: $RCV = 1,96 * \sqrt{2} * \sqrt{CV_i^2 + CV_a^2}$; afhængig af lokal CVa.
Er disse mål for skrappe kan beregnes idealmål for det såkaldt **minimale** niveau (60):

CV(minimal)=CV(ønskelig) * 3/2 og bias(minimal)=bias(ønskelig) * 3/2

Kan mål for **intermediær præcision (CV)** ud fra biologisk variation anvendes som krav? Eksempler på oplyst præcision er angivet i tabel 3:

	Kappa CV	**Lambda CV**	**iFLC CV**	**κ/ λ-ratio CV**
Braga F, *et al* 2013 (61) FreeLite; SPAplus turbidimetri	1,2 % (dobbeltbest.)	0,9 % (dobbeltbest.)		1,7 % (dobbeltbest.)
Hansen CT, *et al* 2012 (58) FeeLite; BNII	7,3 % (intermediær pr.)	4,5 % (intermediær pr.)		
Katzmann JA, *et al* 2011 (62) FreeLite; BNII			5,8 % (valideringsdata)	
Flere studier med flere lot reagens, se i Hansen CT, *et al*. 2012 (63)	5,1 – 7,7 % 6 – 12 % hhv 19 %	3,4 – 8,9 % 6 – 12 % hhv 20 %		
Danske kliniske biokemiske laboratorier 2016*	2,0 – 12 % Poolet ca. 6,5 %	2,5 – 12 % Poolet ca. 6,5 %		
Forslag til idealmål fra tabel 1, ø Ideal mål, minimalt niveau, m	ø 4,0 % m 6,0 %	ø 3,5 % m 5,3 %	-	ø 3,0 % m 4,5 %

Tabel 3. iFLC: involved FLC. ø: ønskeligt niveau; m: minimalt niveau (60). *) Oplyst CV, Dansk rundsending FLC 2016.

I forbindelse med den danske rundsending af 15 prøver til FLC i efteråret 2016 oplyste laboratorierne data for deres præcision. De oplyste data viser, at for kappa kan 3 af 10 danske laboratorier overholde det ønskelige mål 4,0 %, og 5 af 10 kan overholde det minimale mål 6,0 %.

For lambda er antallet 3 af 10 for det ønskelige mål 3,5 %, og 5 af 10 for det minimale mål 5,3 % (Dansk rundsending FLC 2016).

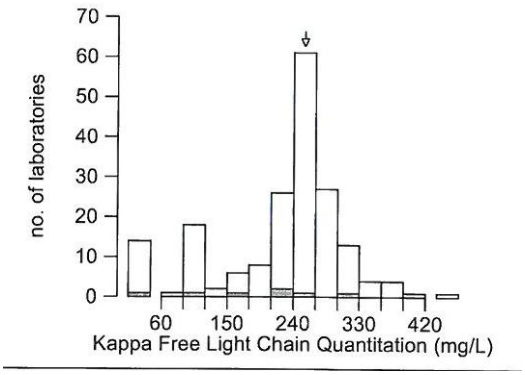
Den danske rundsending viste følgende interlaboratorielle CV'er:

Kappa	**Lambda**	**κ/ λ-ratio**
Prøve nr. 12 (38,7 mg/L): 53 %	< 5 mg/L: 80 – 91 %	< 0,26: 18 – 53 %
Prøve nr. 14 (4,1 mg/L): 51 %	Øvrige: 9 – 36 %	0,26 – 10: 18 – 35 %
Øvrige: 12- 28 %		> 10: 27 – 73 %

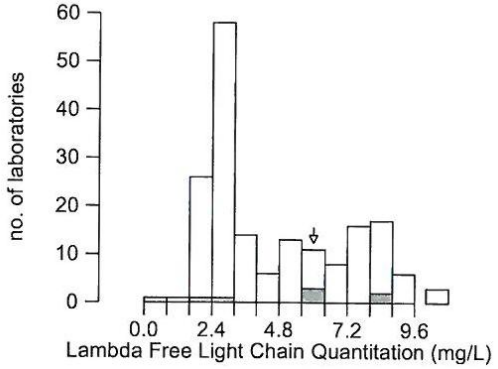
Tabel 4. Dansk rundsending FLC 2016

Kan mål for **bias og total error** ud fra biologisk variation anvendes som krav?

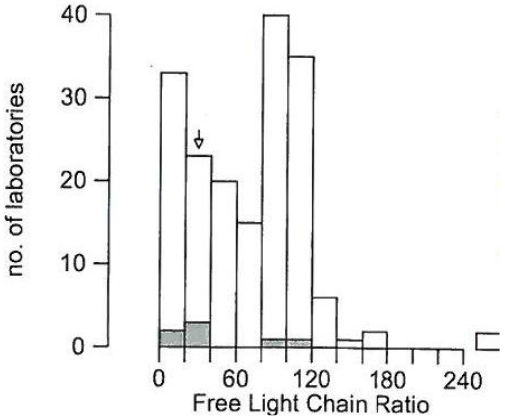
Variationen på tværs af udstyr og metoder kan ses af histogrammer over resultater fra den internationale udsendelse af kontrolmaterialer fra UK NEQAS. Fordeling af laboratoriernes resultater fra en enkelt udsendelse ses her for kappa (figur 1a), lambda (figur 1b) og κ/λ-ratio (figur 1c-d); pilen angiver resultatet fra eget laboratorium:



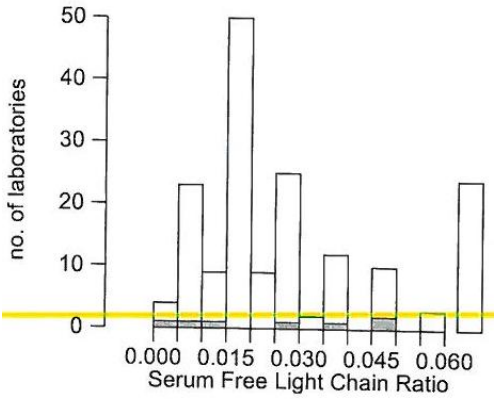
Figur 1a. TE 11,6 %: 240 mg/L +/- 28 mg/L



Figur 1b. TE 13,3 %: 4,5 mg/L +/- 0,6 mg/L



Figur 1c. TE 10,0 %: 66,0 +/- 6,6



Figur 1d. TE 10,0 %: 0,030 +/- 0,003

Krav til analysekvalitet for sFLC ud fra kliniske kriterier

De forskellige analysemetoders performance i relation til referenceinterval og kliniske beslutningsgrænser er gennemgået i et Opinion paper fra 2016 (64).

Kliniske kriterier, hvor sFLC indgår, er baseret på Freelite. Et resumé af disse kriterier:

	κ/ λ-ratio	**iFLC**	**dFLC**
IMWG 2014, tabel 1. (65) Diagnostiske kirterie LC MGUS	1 <0,26 eller > 1,65	Forhøjet værdi	
IMWG 2014, tabel 1.(65) Diagnostiske kriterier systemisk AL amyloidose	1 < 0,26 eller > 1,65		
IMWG 014.(65) Definition af MM	2 >100 eler > 0,01 (iFLC/uFLC > 100)		
Durie *et al* 2006, tabel 4.(21) Målelig sygdom		3 ≥ 100 mg/L	
Durie *et al 2006,* tabel 4-6. (21) IMWG 2009, tabel 5.(25) Samlet for respons-/progressions-kriterier	1 Normal/unormal	4 50 % fald 5 50 % stigning (til > 100 mg/L)	4 50 % fald 5 25 % stigning (absolut stigning skal være på > 100 mg/L)

Tabel 4. iFLC: involved FLC. uFLC: uninvolved FLC. dFLC: difference mellem 'involved' og 'uninvolved' FLC.

Ud fra disse kriterier er det vigtigt at kunne påvise ændringer på 25 % hhv. 50 % samt have en god præcision i området omkring 100 mg/L. For κ/λ-ratio er det vigtigt at kunne skelne mellem værdier inden for og uden for referenceintervallet,* samt at have en god præcision i området omkring 100 hhv. 0,01.
**) Intervallet 0,26-1,65 for κ/λ-ratio er reelt ikke et 95 % referenceinterval, men et "diagnostisk interval" (100 % referenceinterval) (26).*

Oversigt over muligheder for opstilling af krav til analysekvalitet for sFLC

Baggrund	**Model**	**Kappa** **Bias** **CV_a**	**Lambda** **Bias** **CV_a**	**Kappa/lambda-ratio** **Bias** **CV_a**
Biologisk variation, table 2	International anvendt (opsummering i (5))	5,0%(ø) 4,0%(ø) 7,5%(m) 6,0%(m)	7,5%(ø) 3,5%(ø) 11,3%(m) 5,3%(m)	2,3%(ø) 4,0%(ø) 3,5%(m) 6,0%(m)
Ratio ud fra krav til kappa og lambda; biol.var.	$\sqrt{\kappa^2 + \lambda^2}$			5,3%(ø) 8,0%(m)
Kriterie 1	Brug af samme ref.int.			4,0%(ø) 6,0%(m)
Kriterie 2 med brug af krav ud fra kriterie 1	Total error TE Klinisk situation			4,0%(ø) 6,0%(m)
Kriterie 3 med brug af krav ud fra kriterie 6 Se kommentar*	Total error TE Klinisk situation	330 %	250 %	
Kriterie 4 og 5	Kritisk forskel RCV Z=1,96	16,1 %	16,6 %	
Kriterie 6, envejs-situation	Kritisk forskel RCV Z=1,96	7,0 %	8,0 %	
Kriterie 6, tovejs-situation Se kommentar**	Kritisk forskel RCV Z=1,96	3,9 %	5,5 %	
Ratio ud fra krav til kappa og lambda; kriterie 6	$\sqrt{\kappa^2 + \lambda^2}$			10,6 %
Kriterie 2 med brug af CV_a 10,6% beregnet ud fra krav til kappa hhv. lambda				77 %
Kriterie 2 med brug af CV_a 9,2% beregnet ud fra opnåelig for kappa hhv. lambda				79 %

Opnåelig hos danske lab. Ratio ud fra krav til kappa og lambda; opnåelige CV_a	Oplyste værdier af CV_a $\sqrt{\kappa^2 + \lambda^2}$	6 %	7 %	9,2 %

Tabel 5. 1 – 6 henviser til kriterierne i tabel 4.
Total error, klinisk situation, inkl. præanalytisk og intraindividuel variation:

Kommentarer:
*) Beregningen af krav til bias afhænger af 'udgangspunktet' for patienterne, hvor de viste tal har udgangspunktet "normal" FLC.
**) Ved opfyldelse af krav for CVa på 7,0 % for kappa og 8,0 % for lambda vil en ændring pa 25 % ikke kunne ses, men derimod 30 %.

Krav til *præcision* (CV %) ud fra kriterie 6, envejs-situation, kan beregnes til 7,0 % for kappa, 8,0 % for lambda og heraf 10,6 % for κ/λ -ratio; disse krav vil kunne opfyldes af langt de fleste danske laboratorier. Hvis der i forbindelse med kriterie 6 i stedet er tale om tovejs-situation, vil en ændring på 25 % ikke sikkert kunne ses, derimod vil en ændring på 30 % kunne ses, forudsat at de nævnte krav til præcision er opfyldt for kappa hhv. lambda.
Krav til *bias* for kappa hhv. lambda ud fra kriterie 3 er lempelige (330 % hhv. 250 %, forudsat opfyldelse af kravene til præcision ud fra kriterie 6; ifølge beregninger er kravene til bias også lempelige, såfremt patientens udgangspunkt er en kappa- eller lambda-værdi på fx 50 mg/L (krav på 82 % for kappa hhv. lambda). Krav til bias for κ/λ -ratio ud fra kriterie 2 er lempeligt (77 %), mens det ud fra kriterie 1 er 4,0 % eller evt. 6,0 %.
Opstilling af krav til målekorrekthed (bias) giver bedst mening, hvis der kan "defineres en sandhed". På grund af heterogenitet af de monoklonale kappa- og lambda-molekyler er international standardisering og etablering af referencemateriale vanskeligt. Desuden ses variationer på tværs af forskellige udstyr, selv med samme assay. Krav til bias hhv. total error (TE) kan derfor indtil videre ikke forventes at fungere på tværs af udstyr og metoder.
Det enkelte laboratorium kan selv opstille krav/mål for bias og TE til den løbende kvalitetssikring af egen analysemetode for kappa, lambda og κ/λ-ratio.

10. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.