

# Diagnostik og opfølgning af MGUS

Monoklonal gammopathi af ukendt betydning

## Retningslinje 2018

fra

Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG)



Denne retningslinje er udarbejdet af en arbejdsgruppe under DMSG:

N. Emil U. Hermansen, afdelingslæge, ph.d., Sjællands Universitetshospital, Roskilde (redaktør)

Trine Silkjær, afdelingslæge, ph.d., Aarhus Universitetshospital

Charlotte Toftmann Hansen, afdelingslæge, ph.d., Odense Universitetshospital

Thomas Granum Aagaard, afdelingslæge, Herlev og Gentofte Hospital

Henrik Gregersen, overlæge, ph.d., Aalborg Universitetshospital

Yderligere har følgende indgået med værdifuld feedback:

Agoston Szabo, 1. reservelæge, Sygehus Lillebælt Vejle

Morten Salomo, overlæge, phd, Rigshospitalet

Niels Abildgaard, overlæge, professor, Odense Universitetshospital

Henrik Birn, overlæge, professor, Aarhus Universitetshospital.

Redaktionen er afsluttet 15.08.2018.

MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, på dansk monoklonal gammopati af ukendt betydning) er en benign neoplasie karakteriseret ved forekomst af en M-komponent og/eller abnorme frie lette kæder (*free light chains*, FLC) i blod og/eller urin uden andre tegn på B-celle neoplasie. Letkæde-M-komponent kaldes også Bence Jones protein. MGUS defineres af International Myeloma Working Group-kriterier fra 2014 (IMWG 2014) som vist i tabel 1.(1–5)

| <b>Tabel 1. Diagnostiske kriterier for MGUS jf. IMWG 2014. Alle kriterier kræves opfyldt indenfor hver type.</b> |  |   |                                    |
|--|--|---|------------------------------------|
| <b>Obligate krav</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fravær af MDE* og/eller amyloidose, som kan tilskrives plasmacelleneoplasie.</li> <li>• Ved IgM-MGUS desuden fravær af B-symptomer, lymfadenopati, hepatosplenomegali, hyperviskositet eller anden organskade, som kan tilskrives malignt lymfom, inkl. CLL.</li> </ul>   |   |                                    |
| <b>Type og frekvens**</b>  | <b>Plasma</b>  | <b>Urin</b>   | <b>Knoglemarv</b>                  |
| IgG (55%)  | M-komponent <30 g/L  |   | <10% klonale plasmaceller***       |
| IgA (10%)  | M-komponent <30 g/L  |   | <10% klonale plasmaceller          |
| IgM (15%)  | M-komponent <30 g/L  |   | <10% lymfoplasmacytære B-celler*** |
| Letkæde (20%)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fravær af M-komponent med tung kæde</li> <li>• Abnorm FLC-ratio****:</li> <li>• Høj ratio og høj kappa <b>eller</b> lav ratio og høj lambda</li> </ul>  | Ingen M-komponent med tung kæde<br><br>Letkæde-M-komponent i døgnurin <500 mg | <10% klonale plasmaceller***       |
| <b>Forklaring</b>  | *: MDE (myeloma defining events): myelomatose-betinget anæmi, nyrepåvirkning, hypercalcæmi og/eller osteolytisk knoglesygdom, jf. de danske retningslinjer for myelomatose (DMSG 2017).(6)<br>**: Biklonal MGUS ses hos ca. 2%. IgD- og IgE-MGUS er yderst sjældne.<br>***: Ved laveste risiko for at overse malign sygdom kan knoglemarvsbiopsi evt. udelades, jf. tabel 3.<br>****: FLC-ratio = fri letkæderatio (kappa/lambda). Abnormitet defineres af det lokale referenceinterval. |   |                                    |

Det er ikke en kræftsygdom, men tilstanden indebærer en gennemsnitlig, livslang risiko på 1% årligt for malign progression, primært til myelomatose (især IgG-, IgA- og letkæde-MGUS) og Waldenströms makroglobulinæmi (alias mb. Waldenström; især IgM-MGUS). Den årlige progressionsrisiko varierer dog fra 0,3% til 3,6% jf. tabel 2. (1,2,4,5,7–11) Desuden kan M-komponenten optræde toksisk og trods beskeden mængde resultere i aflejrings sygdom eller autoimmune fænomener. I flere af disse tilfælde, men ikke alle, kræves reklassificering til anden diagnose end MGUS, f.eks. AL amyloidose eller POEMS syndrom.(12) Prævalensen af MGUS stiger med alderen: hos hvide over 50 år ca. 3%, over 70 år ca. 5% og over 80 år ca. 7%; dvs. hos i alt ca. 30.000 personer i Danmark. MGUS ses hyppigere hos mænd end kvinder (kønssratio ca. 1,3) og forekommer hyppigere blandt sorte.(13)

M-komponent-analysen bestilles ofte i ikke-hæmatologisk regi på mistanke om underliggende malignitet, f.eks. i almen praksis' filterpakker. En positiv M-komponent udløser da som regel henvisning til hæmatologisk afdeling.

MGUS kan opstå undervejs i forløbet af myelomatose (sekundær MGUS), når der f.eks. udvikles en M-komponent med forskellig isotype efter højdosisbehandling med stamcellestøtte. Det betragtes som en god prognostisk faktor i forhold til myelomatose.(14)

| Type                       | Risikofaktorer   | Antal faktorer | Årlig risiko | 20-årsrisiko* | Risikogruppe    |
|----------------------------|--|----------------|--------------|---------------|-----------------|
| IgG<br>IgA<br>eller<br>IgM | IgA- eller IgM-type<br>M-komponent $\geq 15$ g/L<br>Abnorm FLC-ratio   | 0 af 3         | 0,4%         | 8%            | Lav             |
|                            |  | 1 af 3         | 1,0%         | 20%           | Lav/intermediær |
|                            |  | 2 af 3         | 1,7%         | 34%           | Intermediær/høj |
|                            |  | 3 af 3         | 3,6%         | 72%           | Høj             |
| Letkæde                    |  |                | 0,3%         | 6%            | Lav             |
| Biklonal                   |  |                | 1,0%         | 20%           | Lav/intermediær |
| <b>Forklaring</b>          | *: Beregnet ved 20-dobling af årlige risiko.<br>Referencer for progressionsrisiko:<br>• Letkæde-MGUS: Dispenzieri et al. Lancet 2010.(4)<br>• Biklonal MGUS: Mullinik et al. AJH 2016.(10)<br>• Øvrige: Figur 1 i Kyle et al. NEJM 2018.(11) |                |              |               |                 |

### Andre risikofaktorer

Immunparese (hypogammaglobulinæmi i en eller flere uinvolverede rækker) ses hos ca. 30% ved MGUS og er isoleret set forbundet med en øget risiko for progression. Det gælder også stigende M-komponent indenfor tre år efter diagnosen (*evolving MGUS*), aberrant cytogenetik og abnorm flowcytometrisk fænotype. Men risikomodeller, som inkluderer disse parametre, har ikke større prædiktiv værdi end som vist i tabel 2. Alder, køn, Bence-Jones proteinuri, ISS-status og creatinin er ikke korreleret til progression.(11,14–17)

### Hæmatologisk udredning

En oversigt over det samlede udrednings- og opfølgingsprogram er vist i figur 1 (p. 7).

Ved M-komponent  $\geq 30$  g/L eller **M-komponent i kombination med** anæmi, hypercalcæmi, knoglesygdom, lymfadenopati, nyresygdom eller organomegali har patienten enten med sikkerhed eller med høj sandsynlighed myelomatose eller malignt lymfom og bør da udredes jf. gældende guidelines (se myeloma.dk og lymphoma.dk).

Ved positiv M-komponent  $< 30$  g/L eller abnorme frie lette kæder (FLC) uden oplagt organpåvirkning er MGUS en udelukkelsesdiagnose i forhold til de øvrige plasmacelleneoplasier og malignt lymfom. Udredningen bør omfatte:

- Anamnese og objektiv undersøgelse
- EKG. Ved low voltage (QRS-amplitude  $\leq 5$  mm i alle ekstremitetsafledninger og  $\leq 10$  mm i alle prækordiale afledninger) bør pt. henvises til ekkokardiografi, obs. tegn til amyloidose (obs. fortykket septum).
- Blodprøvemåling af immunoglobulinerne G, A og M samt frie lette kæder (FLC) og M-komponent inkl. type og mængde jf. nationale guidelines.(18) Desuden (i alfabetisk rækkefølge): ALAT, albumin, basisk fosfatase, calcium-ion, CRP, eGFR, fosfat, hæmoglobin, INR, kalium, kreatinin, LDH, leukocytal inkl. differentialtælling, natrium, NT-pro-BNP, totalt kuldioxid (TCO<sub>2</sub>), trombocytal, troponin og urat.
- Urin: Medmindre pt. er suspekt for myelomatose eller AL amyloidose, er M-komponent-analyse af urin obsolet.(19) Men pga. risiko for MGUS-relateret nyresygdom anbefales spoturin for U-albumin/creatinin-ratio (UACR) og renal udredning som jf. figur 2 (p. 8). I tvivlstilfælde bør patienten konfereres med nefrolog.(20)

Disse analyser sandsynliggør diagnose, subtype og progressionsrisiko, jf. tabel 1 og 2. Dernæst kan den videre udredning målrettes som vist i tabel 3 og figur 1.

| M-komponent       | Andre kriterier  | KM-undersøgelse <sup>†</sup> | CT totalskelet <sup>††</sup> | CT thorax-abdomen |
|-------------------|--|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| IgG               | <15 g/L  | Nej*                         | Nej***                       |                   |
|                   | ≥15 g/L  | Ja                           | Ja                           |                   |
| IgA               | <10 g/L  | Ja                           | Nej***                       |                   |
|                   | ≥10 g/L  | Ja                           | Ja                           |                   |
| IgD eller IgE     |  | Ja                           | Ja                           |                   |
| IgM               | <15 g/L  | Ja**                         | Nej***                       |                   |
|                   | ≥15 g/L  | Ja                           | Nej***                       | Ja                |
| Letkæde           | FLC-ratio 0,10-10  | Nej*                         | Nej***                       |                   |
|                   | FLC-ratio <0,10 eller >10  | Ja                           | Ja                           |                   |
| Biklonal          | Udredningen målrettes den M-komponent, som har det bredest tilhørende udredningsprogram.   |                              |                              |                   |
| <b>Forklaring</b> | <sup>†</sup> : Bør omfatte biopsi, udstryk og amyloidfarvning. Flowcytometri er ikke obligat. Ved tegn til myelomatose bør der suppleres med FISH-analyse for risikomarkører jf. nationale guidelines.(14)<br><sup>††</sup> : Lavdosis CT af aksiale skelet og proximale ekstremiteter. Alternativt kan billeddiagnostikken bestå i enten en hybrid mellem CT og røntgen eller røntgen alene.(14,16,21)<br>* : Bør altid gøres ved knoglesmerter, samtidig osteoporose eller mistanke herom.<br>** : Kan evt. undlades ved normal FLC-ratio. Desuden som ved *.<br>*** : Bør altid gøres ved knoglesygdom, knoglesmerter, nylige sammenfald eller lavenergifraktur.<br>**** : Bør altid gøres ved klinisk lymfadenopati eller hepatosplenomegali. Desuden som ved ***. |                              |                              |                   |

### Vedrørende cut-off for knoglemarvsundersøgelse

Anbefalingen om at udføre knoglemarvsundersøgelse uanset koncentrationen af IgA-M-komponenten beror på Mangiacavalli et al. 2013, som viste ca. 20% risiko for at overse asymptomatisk myelomatose hos patienter med IgA-M-komponent ≤5 g/L (tre af 16 patienter). Samme studie viste ca. 5% risiko ved cut-off for IgG-M-komponent på 15 g/L.(22)

Ved IgM-M-komponent anbefaler både Dansk Lymfom Gruppe (DLG) og den europæiske MGUS-guideline 2014 knoglemarvsundersøgelse uanset M-komponent-koncentration.(14,23) Uptodate lægger imidlertid vægt på erfaringer fra Mayo Clinic og skriver: ”Although data are not available to support this approach, we also often defer a bone marrow biopsy in patients with IgM MGUS with a small M protein (<1.5 g/dL), normal serum FLC ratio, with no evidence of anemia, lymphadenopathy, or organomegaly”.(24)

Der er således i dansk og europæisk sammenhæng bred enighed om, at IgM-M-komponent bør foranledige en knoglemarvsundersøgelse. Men såfremt man lokalt vægter hensynet til færrest mulige undersøgelser højest, kan det under ovennævnte omstændigheder også forsvares.

### Vedrørende cut-off for billeddiagnostik

Cut-off for skeletundersøgelse er 15 g/L ved IgG-M-komponent, men 10 g/L ved IgA. Denne forskel beror på Mangiacavalli et al. 2013, som viste under 2% risiko for at overse osteolytiske knoglelæsioner ved cut-off på 15 g/L for IgG, men 6% for IgA. Ved IgA-M-komponent under 10 g/L fandtes ingen osteolyser hos 43 asymptomatiske patienter.(22) Studiet bygger dog på patienter undersøgt 1974-2010, dvs. næppe undersøgt med CT. Man må således forvente højere procentsatser i et tilsvarende patientmateriale undersøgt med CT totalskelet.

Cut-off for CT-scanning ved IgM-M-komponent beror på praksis ved Mayo Clinic og afspejler den lave risiko for progression ved IgM-komponent  $\leq 15$  g/L hos asymptomatiske patienter.(24,25) DLG anbefaler UL af abdomen og røntgen af thorax hos asymptomatiske patienter, men nævner intet cutoff for størrelsen af IgM-M.(23)

### Differentialdiagnoser og komplikationer

MGUS er en udelukkelsesdiagnose, som skal skelnes fra maligne sygdomme og eventuelt separate diagnoser, hvor M-komponenten optræder toksisk via vævsaflejring eller autoimmunitet.(12,14)

- Myelomatose (inkl. asymptomatisk/smoldering myelomatose): M-komponent  $\geq 30$  g/L, døgn-urin med letkæde-M-komponent  $\geq 0,5$  g og/eller  $\geq 10\%$  monoklonale plasmaceller ved knoglemarvsundersøgelse.
- Plasmacelleleukæmi: Perifert blod med monoklonale plasmaceller  $\geq 2$  mia/L eller  $\geq 20\%$  af leukocyttallet. Ved mistanke herom skal der gøres bekræftende flowcytometri.
- Plasmacytom: En enkelt biopsiverificeret plasmacelletumor bekræftet ved helkropsscanning.
- Tungkædesygdom (*heavy chain disease*): M-komponent uden letkædekomponent.
- Malignt lymfom/CLL: Afklares med immunfarvning eller flowcytometri af biopsi fra knoglemarv og/eller lymfeknude og/eller mononukleære leukocytter i perifert blod.
- AL amyloidose: Mistænkes ved samtidig hjerteinsufficiens, low voltage EKG, nyresygdom, albuminuri, neuropati (inkl. autonom neuropati) og/eller organomegali. Se nationale guidelines på myeloma.dk.
- POEMS syndrom (oftest IgA-lambda): Mistænkes ved samtidig demyeliniserende polyneuropati (obligatorisk kriterium) samt osteosklerotiske knoglelæsioner, Castlemans sygdom, organomegali, endokrinopati og/eller hudforandringer (inkl. negle og hår). Se nationale guidelines på myeloma.dk.
- Non-amyloide aflejringssygdomme: *light chain deposition disease*, *heavy chain deposition disease* og *light and heavy chain deposition disease*. Renal involvering benævnes undertiden MGRS (*monoclonal gammopathy of renal significance*), som dog ikke er en selvstændig WHO-diagnose.(26,27)
- Autoimmunitet (oftest IgM): neuropati (fx. positiv anti-MAG; myelin-associeret glykoprotein), kuldehæmolyse (kuldeagglutinin), ITP, vaskulit (kryoglobulin), urticaria (Schnitzlers syndrom) og sjældne andre.(25)

### Associeret komorbiditet

Infektioner: MGUS-patienter har dobbelt så stor risiko for at udvikle infektioner som raske.

Patienter med immunparese og hyppige infektioner kan tilbydes pneumokokvaccination og evt. subkutan immunglobulinsubstitution efter samme retningslinjer som ved CLL (se lymphoma.dk).(14)

Osteoporose: MGUS er forbundet med øget risiko for osteoporose og vertebrale sammenfald. Ved tegn til osteopeni/halisterese på skeletundersøgelsen bør patienten henvises til DXA-scanning. Bisfosfonatbehandling ved MGUS er alene indiceret ved DXA-verificeret osteoporose. Pt. bør da følges i endokrinologisk regi.(28,29)

Tromboemboli: MGUS-patienter har øget venøs og arteriel tromboserisiko. Profylaktisk antitrombotisk behandling frarådes dog pga. lav absolut risiko.(30)

Mortalitet: MGUS-patienter har dobbelt så høj mortalitetsratio som baggrundsbefolkningen og lever i gennemsnit fire år kortere (median overlevelse 8,1 vs. 12,4 år).(9,11,31) Årsagerne er associeret

komorbiditet som ovennævnt, herunder også en generelt øget risiko for anden malignitet end hæmatologisk progression.

### Opfølgning

Pga. livslang risiko for progression og komorbiditet tilrådes opfølgning, så længe patienten har forventet restlevetid over fem år. Ellers kan patienten afsluttes med mulighed for genhenvielse ved mistanke om behandlingskrævende malign hæmatologisk sygdom.

Ved malign progression vil IgG-, IgA- og letkæde-MGUS som regel udvikle sig til myelomatose, mens IgM-MGUS fortrinsvis udvikler sig til mb. Waldenström. Alle typer kan dog udvikle sig til malign plasmacelleneoplasi (inkl. aflejrings sygdomme) eller malignt lymfom. Spontan remission af MGUS ses hos 2-5%. Dette gælder især patienter med lille M-komponent efter infektion.<sup>(14)</sup> Hvor vidt MGUS-patienten skal følges i hæmatologisk ambulatorium eller afsluttes til kontrol hos egen læge afhænger af risikoprofil og komorbiditet, som kan sløre tegn til progression. Desuden har almen praksis flere steder ikke mulighed for at bestille frie lette kæder.

Med udgangspunkt i internationale retningslinjer foreslår vi derfor følgende strategi, som er vist i oversigtsform i figur 1 (p. 7).<sup>(14,17,25)</sup>

- Prøvetagning ved opfølgning
  - Blod: Undersøgelse for anæmi, nyresygdom, hypercalcæmi og M-komponentmængde. Ved forhøjet FLC-ratio desuden årlig NT-pro-BNP (obs. aflejrings sygdom).
  - Urin: UACR, men alene ved abnorm FLC-ratio, kendt nyresygdom eller tidligere UACR >30 mg/g
- MGUS med normal FLC-ratio (dvs. lav- og intermediærrisiko MGUS): Afslutning til egen læge med råd om prøver efter 6 mdr. og derefter hvert 2. år (lavrisiko) eller hver 12. måned (intermediær risiko). Pt. kan genhenvielse til hæmatologisk afdeling ved mistanke om progression, dvs.
  - Stigning i M-komponent med  $\geq 25\%$ , dog minimum 5 g/l (f.eks. fra 1,3 til 6,3 g/L)
  - Udvikling af andre tegn på myelomatose eller malignt lymfom
  - UACR >300 mg/g
- Letkæde-MGUS: Såfremt almen praksis tilbyder FLC-analyse, kan pt. afsluttes til egen læge med råd om blodprøver efter 6 mdr. og derefter én gang årligt. Pt. kan genhenvielse til hæmatologisk afdeling ved mistanke om progression:
  - Stigning i forskellen mellem kappa- og lambda-letkæde med  $\geq 25\%$ , dog minimum 100 mg/L (f.eks. fra 50 mg/L til 150 mg/L)
  - Udvikling af tegn på aflejrings sygdom, f.eks. hjertesvigt, nyresygdom eller neuropati.
  - Udvikling af andre tegn på myelomatose eller malignt lymfom
- Alle andre: Fortsat opfølgning med blodprøver som ved kontrol af myelomatose- eller mb. Waldenström i hæmatologisk ambulatorium, medmindre almen praksis kan tilbyde samme service; første gang efter 6 mdr. og derefter én gang årligt.

MGUS-patienter bør informeres om at henvende sig udenfor aftalte tider i tilfælde af uforklarede, vedvarende knoglesmerter, nyttilkommen/forværret neuropati og/eller generel sygdomsfølelse gennem mere end et par uger ("hvis du begynder at gå og skrante"). I opfølgningen bør man ved nyttilkomne symptomer uanset organsystem genoverveje differentialdiagnoser, komplikationer samt associerede komorbiditeter.

### Afslutningsnotater

Ved afslutning til opfølgning hos egen læge foreslår vi følgende skabeloner:

## Brev Til Patient

Fremhævede tekst viser elementer, som skal tilpasses den enkelte patient.

*Kære NN*

*XX har bedt os undersøge dig nærmere, fordi der er fundet en M-komponent i dit blod. Det er et antistof, som udskilles af hvide blodlegemer. I de fleste tilfælde er det ufarligt. Men det kan være udtryk for en ondartet sygdom.*

*Vores undersøgelser viser, at du har MGUS (Monoklonal Gammopati af USikker betydning). Det vil sige, at du har en M-komponent, som ikke påvirker kroppens organer. Det er en harmløs tilstand, som ikke kræver behandling. Det er **ikke** en kræftsygdom. Men MGUS kan i nogle tilfælde udvikle sig til kræft. Hos dig er risikoen **under 0,5%/ca. 1-2%/3-4%** per år.*

*For at holde øje med, om tilstanden udvikler sig, anbefaler jeg blodprøver og evt. også urinprøve hos din egen læge igen om 6 mdr. samt herefter **hvert 2. år/en gang om året**. Jeg har orienteret din egen læge per brev, men du skal selv bestille tid. Hvis du i mellemtiden udvikler træthed eller uforklarede smerter gennem mere end 1-2 uger, kan det hænge sammen med din MGUS, og du bør kontakte din læge. Det samme gælder, hvis du har yderligere spørgsmål.*

*Med venlig hilsen*

*Dr. ..*

## Konklusion og plan i afslutnings- eller udskrivningsnotatet

Fremhævede tekst viser elementer, som skal tilpasses den enkelte patient.

### **Vurdering og plan**

MGUS med **lav/intermediær/høj** risiko for malign progression, dvs. **<0,5%/1-2%/3-4%** per år. Pt. kan

*AFSLUTTES*

*til opfølgning via e.l. mhp. blod- og urinprøver igen om 6 mdr. samt herefter **hvert 2. år/årligt** med kontrol for anæmi, nyrepåvirkning, hypercalcæmi, M-komponent og proteinuri (bedømt på urin-albumin/creatinin-ratio, UACR), så længe patientens forventede restlevetid er over 5 år. I tilfælde af mistanke om progression til myelomatose eller anden malignitet modtager vi gerne ny henvisning på patienten. Dvs. ved stigning i **[indsæt navn på M-komponenten, f.eks. IgG-kappa]** til **XX** g/L eller derover. Desuden ved udvikling af anæmi, nyrepåvirkning, hypercalcæmi, UACR >300 mg/g og/eller tilkomst af eller forværring af eksisterende ryg- eller knoglesmerter uden anden oplagt forklaring på nogle af disse fund end mistanke om hæmatologisk sygdom.*

*rp. dette notat som epikrise til e.l.*

*Patienten er informeret om diagnosen og om selv at kontakte e.l. mhp. kontrol om 6 mdr.*

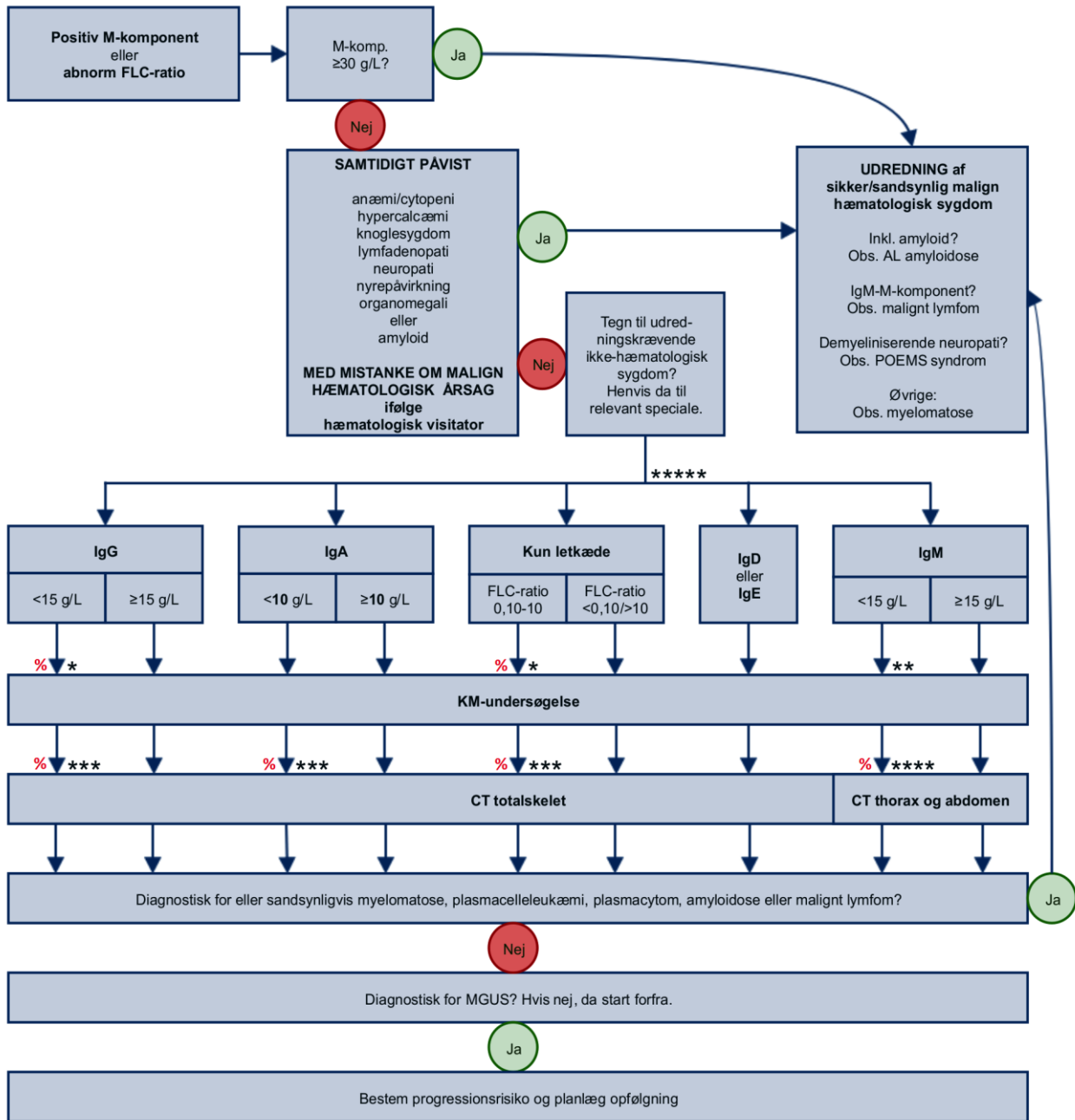
*A-diagnose: D47.2 MGUS*

---

## Addendum:

Dette er en revision af DMSG's nationale MGUS-guideline fra 2010. Revisionen skyldes opdaterede internationale guidelines for myelomatose og MGUS, publicering af uddybende evidens samt et ønske om at inkludere alle typer af MGUS i en national retningslinje med særligt fokus på henvisninger til hæmatologisk udredning. Hovedreferencerne er MGUS-retningslinjerne fra European Myeloma Networks (EMN), Uptodate og Blood samt Kyle og kollegers opfølgning på Minnesota-kohorten i NEJM 2018.(11,14,17,24,25) I fravær af klar evidens eller ved forskelle mellem EMN og Uptodate/Blood er arbejdsgruppens anbefalinger baseret på et hensyn til det færreste antal kontakter og undersøgelser under forsvarlig opfølgning.

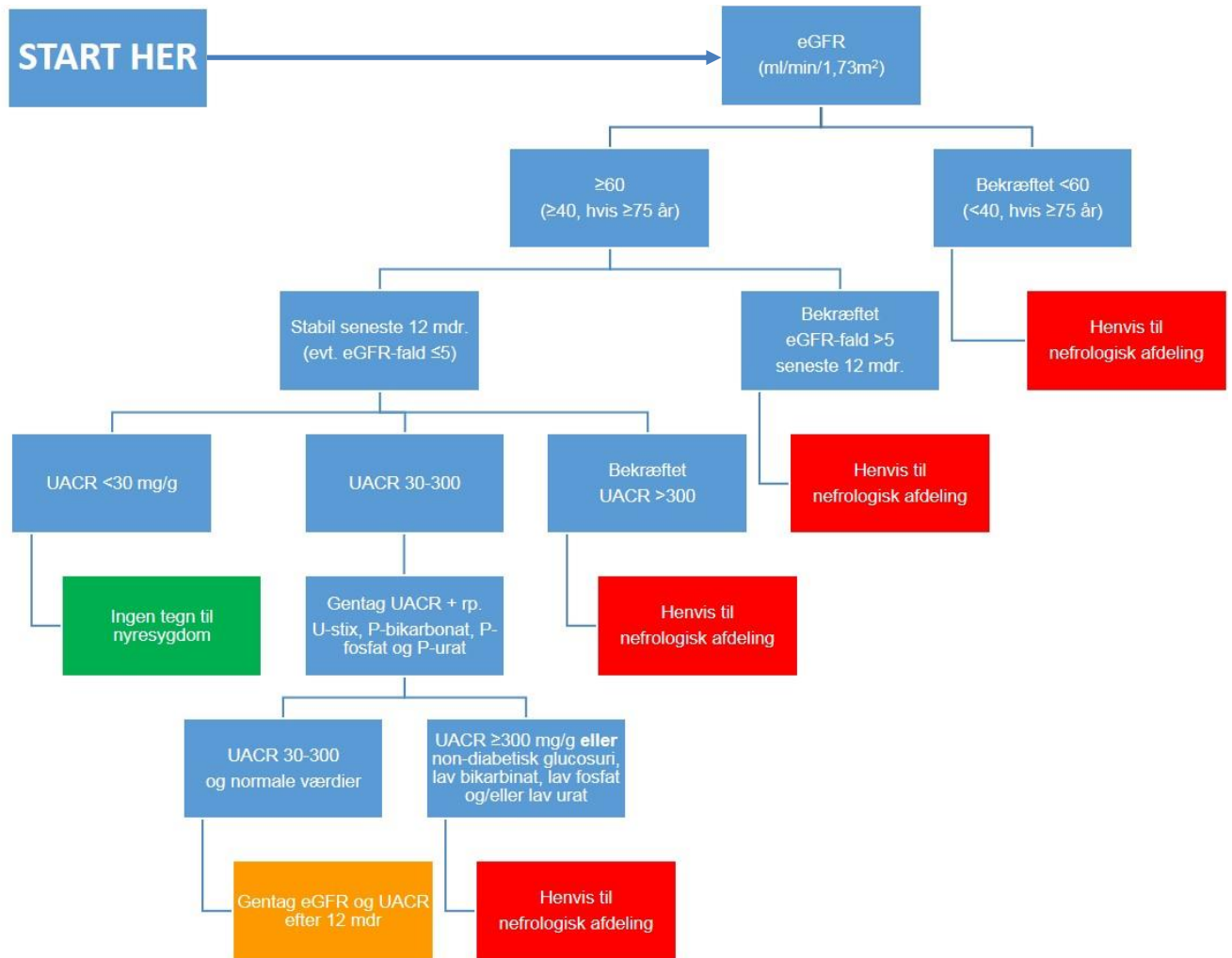
Figur 1. Algoritme for udredning og opfølgning



| Risikogruppe  | Årlig risiko for progression | 1. kontrol efter | Derefter*   |
|---|------------------------------|------------------|-------------|
| IgG-type<br>mængde <15 g/L<br>normal FLC-ratio  | 0,4% (lav)                   | 6 mdr.           | hvert 2. år |
| IgA- eller IgM-type<br>mængde ≥15 g/L<br>abnorm FLC-ratio   | 3,6% (høj)                   |                  | årligt      |
| Letkæde-MGUS  | 0,3% (lav)                   |                  | årligt**    |
| IgD- eller IgE-type   | ukendt                       |                  | ukendt      |
| Alle øvrige   | 1-2% (intermediær)           |                  | årligt      |
| <b>Forklaring</b><br>*: Men kun så længe pt. har >5 års forventet restlevetid.<br>**: Inkl. UACR og NT-pro-BNP. |                              |                  |             |

| Symboler ovenfor | Forklaring   |
|------------------|--|
| *                | Bør altid gøres ved samtidig osteoporose eller mistanke herom.   |
| **               | Kan evt. undlades ved normal FLC-ratio. Bør altid gøres ved samtidig osteoporose eller mistanke herom.                                     |
| ***              | Bør altid gøres ved knoglesygdom, knoglesmerter, nylige sammenfald eller lavenergifraktur.   |
| ****             | Bør altid gøres ved klinisk lymfadenopati eller hepatosplenomegali. Hvis knoglesygdom som nævnt ved ***, bør desuden gøres CT totalskelet. |
| *****            | Ved biklonal M-komponent målrettes udredningen M-komponenten med det bredeste udredningsprogram.   |

Figur 2. Algoritme for renal udredning



## Referencer

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e538–48.
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2002 Feb 21;346(8):564–9.
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2006 Mar 30;354(13):1362–9.
4. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, Larson DR, Melton LJ, Colby CL, et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2010 May 15;375(9727):1721–8.
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Remstein ED, Offord JR, Larson DR, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2003 Nov 15;102(10):3759–64.
6. Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG). Diagnostik og behandling af myelomatose - Retningslinje 2017.
7. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, Harris NL, Coupland RW, Fend F. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classifications of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition.* Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. p. 241–58.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016 May 19;127(20):2375–90.
9. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005 Aug 1;106(3):812–7.
10. Mullikin TC, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Buadi FK, Lacy MQ, Lin Y, et al. Clinical characteristics and outcomes in biclonal gammopathies. *Am J Hematol.* 2016 May;91(5):473–5.
11. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Cerhan JR, et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):241–9.
12. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006 Oct 15;108(8):2520–30.
13. Landgren O, Gridley G, Turesson I, Caporaso NE, Goldin LR, Baris D, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood.* 2006 Feb 1;107(3):904–6.
14. van de Donk NWCJ, Palumbo A, Johnsen HE, Engelhardt M, Gay F, Gregersen H, et al. The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. *Haematologica.* 2014 Jun 1;99(6):984–96.
15. Sandecká V, Hájek R, Pour L, Špička I, Ščudla V, Gregora E, et al. A first Czech analysis of 1887 cases with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Eur J Haematol.* 2017 Jul;99(1):80–90.
16. Rajkumar SV. Staging and prognostic studies in multiple myeloma. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, US. 2018.
17. Rajkumar SV. Clinical course and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, US. 2018.
18. Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB), Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG). Dansk retningslinje for M-komponent analyser - Guidelines DSKB/DMSG 2017.
19. Katzmann JA, Dispenzieri A, Kyle RA, Snyder MR, Plevak MF, Larson DR, et al. Elimination of the need for urine studies in the screening algorithm for monoclonal gammopathies by using serum immunofixation and free light chain assays. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(12):1575–8.
20. Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi. Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering. Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. 2015.
21. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):57–65.
22. Mangiacavalli S, Cocito F, Pochintesta L, Pascutto C, Ferretti V, Varettoni M, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a new proposal of workup. *Eur J Haematol.* 2013 Oct;91(4):356–60.
23. Dansk Lymfom Gruppe (DLG), Dansk Myelomatose Studie Gruppe (DMSG). Rekommandationer for diagnostik og behandling af: Lymfoplasmacytært lymfom/ Waldenström's macroglobulinæmi. 2017.
24. Rajkumar SV. Diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, US. 2018.
25. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2018 Jan 11;131(2):163–73.
26. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, Touchard G, Sethi S, Feraud J-P, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):698–711.
27. Leung N, Rajkumar SV. Diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of renal significance. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, US. 2018.
28. Gregersen H, Jensen P, Gislum M, Jorgensen B, Sorensen HT, Norgaard M. Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol.* 2006 Oct;135(1):62–7.

29. Kristinsson SY, Tang M, Pfeiffer RM, Bjorkholm M, Blimark C, Mellqvist U-H, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. *Blood*. 2010 Oct 14;116(15):2651–5.
30. Bida JP, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ, Plevak MF, Larson DR, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(8):685–93.
31. Gregersen H, Ibsen J, Mellekjoer L, Dahlerup J, Olsen J, Sørensen HT. Mortality and causes of death in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*. 2001 Feb;112(2):353–7.