**EMPFEHLUNGEN
ZUR LABORDIAGNOSTIK**LEITLINIENGERECHT UND
EVIDENZBASIERT

AUSGABE 1/2025

Monoklonale Gammopathie

Die monoklonale Gammopathie ist eine (prä-)maligne Erkrankung, die durch die autonome Proliferation einer entarteten Plasmazelle bzw. eines B-Lymphozyten entsteht. Dies hat zur Folge, dass vermehrt Immunglobuline eines Isotyps (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD) bzw. in seltenen Fällen nur dessen Fragmente (freie Leichtketten oder Schwerketten) von Plasmazell- bzw. B-Lymphozyten-Klonen produziert werden. Diese teilweise funktionslosen Immunglobuline, die auch als Paraprotein, monoklonales Protein oder M-Protein bezeichnet werden, reichern sich im Blut an. Als Synonym für die monoklonale Gammopathie wird auch der Begriff Paraproteinämie verwendet. Die Symptome, die durch die Anreicherung des Paraproteins hervorgerufen werden können, sind vielgestaltig und unspezifisch. Die Menge des Paraproteins korreliert dabei nicht zwangsläufig mit der Ausprägung der Symptome, da auch die biochemischen Eigenschaften der Proteine entscheidend und für jeden Patienten individuell sind. Häufig zeigen sich Symptome erst im fortgeschrittenen Stadium mit zunehmender Plasmazellinfiltration des Knochenmarks.

Oft wird die monoklonale Gammopathie als Zufallsbefund bei der Abklärung anderer klinischer Fragestellungen diagnostiziert, da bei einem Viertel der Erkrankten

(noch) keine klinischen Symptome vorhanden sind. Bei einem isolierten asymptomatischen Auftreten des Paraproteins wird von einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) gesprochen. Die MGUS hat selbst keinen Krankheitswert und ist ohne Behandlungsbedürftigkeit. Sie stellt ein klinisch unauffälliges Vorstadium in der Entwicklung einer Plasmazellerkrankung (z. B. Multiples Myelom, Plasmazell-Leukämie) oder B-Zell-lymphoproliferativen Erkrankung dar (z. B. Makroglobulinämie Waldenström, Non-Hodgkin-Lymphom). Sie gilt als gesicherte Präkanzerose des Multiples Myeloms und kann in seltenen Fällen auch zu einer AL-Amyloidose führen. Meist jedoch bleibt die MGUS über viele Jahre bis Jahrzehnte stabil. Die Inzidenz der MGUS liegt bei Menschen über 50 Jahre bei ca. 3 % und steigt mit zunehmendem Alter. Ebenso nimmt das Risiko für eine MGUS zu, wenn sie bei Verwandten ersten Grades nachgewiesen wurde. Neben der Entwicklung zu einer lymphoproliferativen Erkrankung kann die monoklonale Gammopathie auch transient als Begleitsymptom bei Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes) und Infektionskrankheiten (z. B. Hepatitis C, HIV) auftreten.

➤ **Serumelektrophorese:** Die Serumelektrophorese wird zur Erkennung von Dysproteinämien eingesetzt, die u. a. durch entzündliche Prozesse, Leber- und Nierenerkrankungen oder Neoplasien entstehen können und sich in einer Verminderung oder Erhöhung der Serumproteine zeigen. Die Serumproteine werden in dem Verfahren anhand ihrer Größe und elektrischen Ladung in folgende Fraktionen aufgetrennt: Albumin, Alpha-1-Globuline, Alpha-2-Globuline, Beta-Globuline und Gamma-Globuline.

➤ **Gesamtprotein:** Die Bestimmung des Gesamtproteins im Serum gibt als Suchtest eine erste Auskunft über Störungen des Proteinstoffwechsels, die u. a. durch Leber- und Nierenerkrankungen, Lymphome, Blutungen oder Störungen des Wasserhaushaltes verursacht werden. Zudem wird die Gesamtproteinkonzentration für die Berechnung der absoluten Konzentrationen der Fraktionen aus der Serumelektrophorese benötigt.

➤ **Immunfixation:** Die Immunfixation im Blut oder Urin erfolgt mittels Proteinelektrophorese und anschließender Immunpräzipitation und dient zur Bestätigung der monoklonalen Gammopathie sowie zur Identifizierung des Subtyps. Insbesondere bei einem fehlenden M-Gradienten in der Serumelek-

trophorese ist die Immunfixation im Urin zur Bestätigung des Verdachts auf eine AL-Amyloidose, ein Bence-Jones- oder ein seltenes IgD- oder IgE-Myelom indiziert.

➤ **Freie Leichtketten (FLC):** Für die Bestimmung der freien Leichtketten werden ungebundene Leichtketten vom Typ κ („Kappa“) und Typ λ („Lambda“), die nicht mit Schwerketten zu vollständigen Immunglobulinen verbunden sind, quantitativ im Serum erfasst. Die Berechnung eines Kappa/Lambda-Quotienten bzw. des Quotienten aus involvierter/nicht-involvierter freier Leichtkette (FLC-Ratio) gibt Auskunft über die Klonalität und ist für die Prognose sowie für die Verlaufs- und Therapiekontrolle des Multiplen Myeloms von großer Bedeutung. In der Initialdiagnostik der monoklonalen Gammopathie weist eine erhöhte FLC-Ratio auf eine lymphoproliferative Erkrankung hin, auch wenn keine auffälligen Befunde in der Serumelektrophorese oder Immunfixation vorliegen.

➤ **Immunglobuline:** Mit der Bestimmung der Immunglobuline IgA, IgG, IgM, IgD und IgE inklusive der Subklassen erfolgt die Quantifizierung des Paraproteins im Serum. Dies wird auch im weiteren Verlauf zur Kontrolle des Therapieansprechens durchgeführt.

KLINISCHE FRAGESTELLUNG

Zufallsbefund ohne klinische Symptomatik bei der Abklärung anderer klinischer Fragestellungen

Symptome, z. B.:

- › Knochenschmerzen
- › Gewichtsverlust (unbeabsichtigte Abnahme von mindestens 5 % des Körpergewichts innerhalb von 6–12 Monaten)

Klinische Befunde, z. B.:

- › Hyperkalzämie
- › Osteolyse
- › Niereninsuffizienz

Weitere mögliche Symptome und Befunde:

- › Anämie
- › Infektneigung
- › Blutungsneigung
- › Fatigue

VORGEHENSWEISE

BASISDIAGNOSTIK I

Bei Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie sollte initial eine Serumelektrophorese inklusive einer Gesamtproteinbestimmung durchgeführt werden, um pathologische Veränderungen in der Zusammensetzung der Serumproteine feststellen zu können. Liegt ein Paraprotein vor, zeigt sich dies als schmal basiger, pathologischer Peak (M-Gradient) im Beta- oder Gamma-Bereich des Elektropherogramms.

Bei einem unauffälligen Befund kann unter Umständen ein abwartendes Beobachten sinnvoll sein, da ein negatives Ergebnis der Serumelektrophorese eine monoklonale Gammopathie nicht ausschließen kann. Bestehen zudem Symptome, die auf ein Multiples Myelom oder B-Zell-Lymphom hinweisen und nicht durch eine andere Ursache erklärt werden können, sollte trotz unauffälligen Befund die Diagnostik fortgesetzt werden. Insbesondere wenn diese Symptome die sogenannten **CRAB**-Kriterien erfüllen, die für die Diagnostik des Multiplen Myeloms definiert wurden: **C** – Calcium/Hyperkalzämie (Calcium $> 2,75$ mmol/l bzw. $> 0,25$ mmol/l über Normwert), **R** – renale Insuffizienz (Serumkreatinin $> 2,0$ mg/dl bzw. GFR < 40 ml/min), **A** – Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl bzw. $> 2,0$ g/dl unter Normwert) und **B** – Bone lesions/Knochenläsionen (mind. eine osteolytische oder diffuse Knochendestruktion in der Bildgebung). Zudem ist zu beachten, dass ein M-Gradient in der Serumelektrophorese erst ab einer Paraproteinkonzentration von ca. 1 g/l zu erkennen ist. Leichtketten sowie Paraproteine vom IgD- oder IgE-Typ werden mit dem Verfahren nicht erfasst.

BASISDIAGNOSTIK II

Nach einer auffälligen Serumelektrophorese oder bei weiterbestehendem Verdacht auf eine monoklonale Gammopathie sollte für die Differenzierung des Paraproteins und zur Feststellung der Monoklonalität eine Immunfixation des Serums erfolgen. Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline und der freien Leichtketten im Serum inklusive der Berechnung des Kappa/Lambda-Quotienten sind ebenfalls Teil der sich anschließenden Diagnostik. Eine zusätzliche Immunfixation im Urin ist angezeigt, wenn der Verdacht auf eine Leichtketten-Proteinurie (Bence-Jones-Proteinurie), eine AL-Amyloidose oder ein seltenes IgD-, IgE- bzw. nicht-sekretorisches Myelom besteht.

Mit der Bestimmung des Paraproteins wird das Bestehen einer monoklonalen Gammopathie bestätigt. Die anschließende Diagnostik sowie die Häufigkeit der Verlaufskontrollen werden mittels Risikostratifizierung bestimmt. Diese richtet sich nach der vorliegenden Symptomatik und dem Vorhandensein von möglichen Risikofaktoren, zu denen eine Paraproteinkonzentration von mind. 15 g/l, ein Nicht-IgG-Paraprotein sowie ein abnormales Leichtketten-Verhältnis (FLC-Ratio) zählen.

Bei einer MGUS mit niedrigem Risiko liegen keine klinischen Symptome und Risikofaktoren vor. Die Konzentration des IgG- oder IgM-Paraproteins sollte weniger als 15 g/l bzw. des IgA-Paraproteins weniger 10 g/l betragen. Werden vermehrt Leichtketten produziert, so sollte die FLC-Ratio < 8 im Serum kleiner 8 sein. Für die Niedrigrisiko-MGUS ist eine anschließende Knochenmarkuntersuchung und Bildgebung noch nicht erforderlich, da die Wahrscheinlichkeit für eine Plasmazellinfiltration oder Osteolysen sehr gering ist. Das Progressionsrisiko nach 20 Jahren beträgt zudem nur 5 %. Dennoch sollten auch Patienten mit einer Niedrigrisiko-MGUS in regelmäßigen Abständen untersucht werden (siehe weitere Empfehlungen: Verlaufskontrolle beim MGUS).

Bei Vorliegen aller drei Risikofaktoren, jedoch ohne klinische Symptomatik, wird von einer Hochrisiko-MGUS gesprochen. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer lymphoproliferativen Erkrankung oder AL-Amyloidose steigt bei der Hochrisiko-MGUS nach 20 Jahren auf über 50 %. Da es auch bereits einen Übergang zu einem asymptomatischen Myelom (Smouldering Myeloma) geben kann, sollte die Diagnostik fortgeführt werden, um auch andere hämatologische (lymphozytäre) Erkrankungen ausschließen zu können. Ebenso muss bei einer symptomatischen monoklonalen Gammopathie zur Erfassung des Ausmaßes der Organschädigung sowie zur Klassifizierung und Staging weiter diagnostisch vorgegangen werden.

Dagegen kann eine monoklonale Gammopathie ausgeschlossen werden, wenn die Ergebnisse aller Untersuchungen unauffällig sind.

WEITERFÜHRENDE DIAGNOSTIK

Nach Bestätigung einer monoklonalen Gammopathie bzw. einer Hochrisiko-MGUS ist für die Diagnosesicherung eine umfassende Labordiagnostik erforderlich. Die Erstellung eines Differential-Blutbildes dient zur Abklärung einer Anämie und zur Einschätzung der Knochenmarksreserve. Über die Bestimmung von Calcium werden Störungen des Knochenstoffwechsels identifiziert. Erhöhte Werte weisen hierbei auf Osteolysen hin. Die Durchführung eines qualitativen Protein-Tests im Urin sowie die Untersuchung der Nierenretentionsparameter Harnstoff und Kreatinin (inkl. der geschätzten glomerulären Filtrationsrate, eGFR) sowie der Elektrolyte Natrium und Kalium im Serum erfolgen zur Überprüfung der Nierenfunktion. Albumin, LDH und Beta-2-Mikroglobulin geben Auskunft über die Tumormasse, das Stadium der Erkrankung sowie die Aggressivität der Verlaufsform und werden zum Staging und zur Prognoseabschätzung herangezogen.

Zur Identifizierung von Knochenschädigungen wird eine native Low-Dose-Computertomographie (LD-CT) des gesamten Körpers durchgeführt. Den Befall des Knochenmarks sowie der Weichteile kann durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) beurteilt werden. Des Weiteren sollte eine Knochenmarkuntersuchung mit Aspirationszytologie und Histologie zum Nachweis der monoklonalen Plasmazellen und zur Abschätzung des Infiltrationsgrads erfolgen. Auch für die Abgrenzung zwischen MGUS und asymptomatischem Myelom ist eine Knochenmarkuntersuchung notwendig, da sich die Progressionswahrscheinlichkeit und die davon abhängigen Kontrollintervalle unterscheiden.

Je nach Untersuchungsergebnis sind unterschiedliche Differentialdiagnosen möglich (siehe Beileger I: Diagnostische Kriterien für die Differentialdiagnosen des MGUS). Eine klonale Plasmazell-Infiltration unter 10 % sowie das Fehlen von Osteolysen und Endorganschäden sichern die Diagnose einer MGUS. Nach sechs Monaten wird eine erneute Kontrolle empfohlen, wobei weitere Verlaufskontrollen sich nach der Risikoeinstufung richten (siehe weitere Empfehlungen: Verlaufskontrolle beim MGUS). Das Progressionsverhalten sowie die möglichen Folgeerkrankungen der MGUS sind zudem abhängig vom Paraproteintyp (siehe Beileger II: Subtypen des MGUS inkl. Progressionsrisiko und Folgeerkrankung). Der Übergang von MGUS zum asymptomatischen Myelom ist geprägt durch eine zunehmende Knochenmarkinfiltration von 10–59 % und/oder einer vermehrten Produktion des Paraproteins im Blut bzw. Urin ohne Organschädigung. Zur Abschätzung von zukünftig auftretenden Symptomen sowie einer schnellen Progression zum Multiplen Myelom dienen die **SLiM**-Kriterien (**S**: Sixty – mind. 60 % monoklonale Plasmazellen im Knochenmark; **Li**: Light chains – Ratio aus involvierter/nicht-involvierter freier Leichtkette > 100 und betroffene Leichtkette $\geq 100\text{mg/l}$; **M**: MRT – mindestens eine mind. 5 mm große, fokale Läsion im Ganzkörper-MRT in Abwesenheit einer Osteolyse). Die Erfüllung eines SLiM-Kriteriums kennzeichnet bereits die Behandlungsbedürftigkeit und führt zur Einstufung als therapiepflichtiges Multiples Myelom. Darüber hinaus liegt ein Multiples Myelom vor, wenn eine monoklonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark von mindestens 10 % und/oder extramedulläre Herde und mindestens ein erfülltes CRAB- oder SLiM-Kriterium nachgewiesen wurden.

Werden durch die Knochenmarkbiopsie lymphoplasmazytische Zellen entdeckt, die das Knochenmark infiltrieren und vermehrt monoklonales IgM produzieren, liegt ein indolentes Non-Hodgkin-Lymphom, die Makroglobulinämie Waldenström, vor. Häufig treten im Zusammenhang mit der Makroglobulinämie Waldenström das Hyperviskositätssyndrom, Anämie, Thrombozytopenie sowie Kryoglobulinämie auf.

Neben MGUS, Multiplen Myelom und Makroglobulinämie Waldenström sind weitere Differentialdiagnosen wie solitäres Plasmozytom, AL-Amyloidose, Plasmazell-Leukämie, MGRS (monoklonale Gammopathie mit renaler Signifikanz) und andere Lymphome möglich, die eine zusätzliche Diagnostik (z. B. Zytogenetik, Gewebeprobe, Echokardiographie, Bestimmung von proBNP im Serum und Albumin im Urin) erfordern können.

WEITERE EMPFEHLUNGEN

PRÄANALYTISCHE BEDINGUNGEN UND STÖRFAKTOREN

Die Serumelektrophorese kann durch hämolytische Serumproben gestört werden, da sie im Elektropherogramm einen zusätzlichen Peak im Beta-1-Globulin-Bereich verursachen. Wird Plasma statt Serum verwendet, zeigt die Probe einen Fibrinogen-Peak im Beta-Bereich, der ebenfalls als M-Gradient fehlinterpretiert werden kann. Therapeutisch eingesetzte monoklonale Antikörper wie Rituximab oder Trastuzumab führen bis zu drei Monate nach Therapieende zu einem Peak im Gamma-Bereich. Zudem sollte beachtet werden, dass im letzten Trimenon einer Schwangerschaft die Beta-Globuline erhöht sind und zu falsch-positiven Ergebnissen führen können. Bei gleichzeitig vorliegender Kryoglobulinämie können die Ergebnisse der Serumelektrophorese (sowie der Immunfixation) falsch-negativ ausfallen.

VERLAUFSKONTROLLE BEI MGUS

Patienten mit gesicherter MGUS ohne Endorganschädigung sollten in regelmäßigen Intervallen klinisch sowie serologisch untersucht werden. Die Verlaufskontrolle dient dabei dem möglichst frühzeitigen Erkennen der Entwicklung einer behandlungsbedürftigen lymphoproliferativen Erkrankung oder durchs Paraprotein ausgelösten Amyloidose. Die erste Kontrolle sollte sechs Monate nach Bestätigung der MGUS zum Ausschluss eines raschen Anstiegs der Paraproteinkonzentration erfolgen. Weitere Verlaufskontrollen richten sich nach der Risikoeinstufung der MGUS und der Lebenserwartung des Patienten. Um eine Überdiagnostik im fortgeschrittenen Alter zu vermeiden, sollten bei einer Lebenserwartung unter fünf Jahren Untersuchungen nur bei auftretenden Symptomen durchgeführt werden. Bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors (Nicht-IgG-Paraprotein, Paraproteinkonzentration von mindestens 15 g/l, abnormale FLC-Ratio) und bei allen Leichtketten-MGUS sowie einer Lebenserwartung über fünf Jahren wird eine jährliche Kontrolle empfohlen. Ohne vorliegende Risikofaktoren erfolgt ebenfalls eine jährliche Kontrolle. Bei stabilen Werten können die Intervalle auf alle zwei Jahre vergrößert werden oder die Untersuchungen erst bei auftretenden Symptomen stattfinden. Wichtig ist hierbei die Aufklärung des Patienten über sein persönliches Progressionsrisiko sowie über typische Symptome beim Übergang in eine lymphoproliferative Erkrankung oder AL-Amyloidose.

Ein Literaturverzeichnis ist
online verfügbar unter:
<https://www.kbv.de/220333>

BEILEGER I

DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR DIE DIFFERENTIALDIAGNOSEN DES MGUS
(MODIFIZIERT NACH DER ONKOPEDIA-LEITLINIE ZUM MULTIPLEN MYELOM, STAND 2024)

DIAGNOSEKRITERIEN	MGUS	ASYMPTOMATISCHES MYELOM	SYMPTOMATISCHES MULTIPLES MYELOM		MAKROGLOBULINÄMIE WALDEN-STRÖM
klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	10–59 %	≥ 10 %	≥ 60 %	Nachweis von lymphoplasmazytischen Zellen
und und/oder und/oder oder					
monoklonales Protein im Serum	< 30 g/l	≥ 30 g/l	nachweisbar		nachweisbar (nur IgM)
und und/oder und/oder					
monoklonales Protein im Urin	< 500 mg/24 h*	≥ 500 mg/24 h*	nachweisbar		nachweisbar
und und und					
Endorganschäden**	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar		teilweise nachweisbar
und					
FLC-Ratio (Quotienten aus involvierter/ nicht-involvierter freier Leichtkette)	abnormal*			> 100 und betroffene Leichtkette ≥ 100 mg/l	
oder					
Auffälligkeiten in der Bildgebung				≥ 1 Herdbefund	

* nur beim Leichtketten-Typ

** Endorganschäden: Nachweis von auf die Plasmazellproliferation zurückführbaren Endorganschäden bzw. erfüllte CRAB-Kriterien:

- › Hyperkalzämie (Kalzium > 2,75 mmol/l bzw. > 0,25 mmol/l über Normwert) und/oder
- › Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2,0 mg/dl bzw. GFR < 40 ml/min) und/oder
- › Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl bzw. > 2,0 g/dl unter Normwert) und/oder
- › Knochenläsionen (mind. eine osteolytische oder diffuse Knochendestruktion in der Bildgebung)

BEILEGER II

DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR DIE DIFFERENTIALDIAGNOSEN DES MGUS
(MODIFIZIERT NACH DER ONKOPEDIA-LEITLINIE ZUM MULTIPLN MYELOM, STAND 2024)

SUBTYP MGUS	DIAGNOSEKRITERIEN	PROGRESSIONSRISIKO	FOLGEERKRANKUNGEN
IgM-MGUS	<ul style="list-style-type: none">› monoklonales Protein im Serum < 30 g/l› Plasmazellen im Knochenmark < 10 %› Abwesenheit von Symptomen oder Manifestation lymphoproliferativer Erkrankungen (z. B. Anämie, Lymphadenopathie, Splenomegalie, etc.)	1,5 % pro Jahr bzw. 2 % pro Jahr in den ersten 10 Jahren, dann 1 % pro Jahr	Makroglobulinämie Waldenström, Non-Hodgkin-Lymphom, AL-Amyloidose, selten IgM-Myelom
Non-IgM-MGUS	<ul style="list-style-type: none">› monoklonales Protein im Serum < 30 g/l› Plasmazellen im Knochenmark < 10 %› Fehlen der CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen) oder von Symptomen/Manifestation, die auf lymphoproliferative Erkrankungen hinweisen	1 % pro Jahr	Multiples Myelom, AL-Amyloidose
Leichtketten-MGUS	<ul style="list-style-type: none">› abnormale FLC-Ratio (< 0,26 bzw. > 1,65 oder < 0,37 bzw. > 3,1 bei Niereninsuffizienz)› keine schwere Kette in der Immunfixation nachweisbar› Plasmazellen im Knochenmark < 10 %› klonales Protein im Urin < 500 mg/24 h› keine Endorganschäden oder Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung	0,3 % pro Jahr	Leichtketten-Myelom, AL-Amyloidose

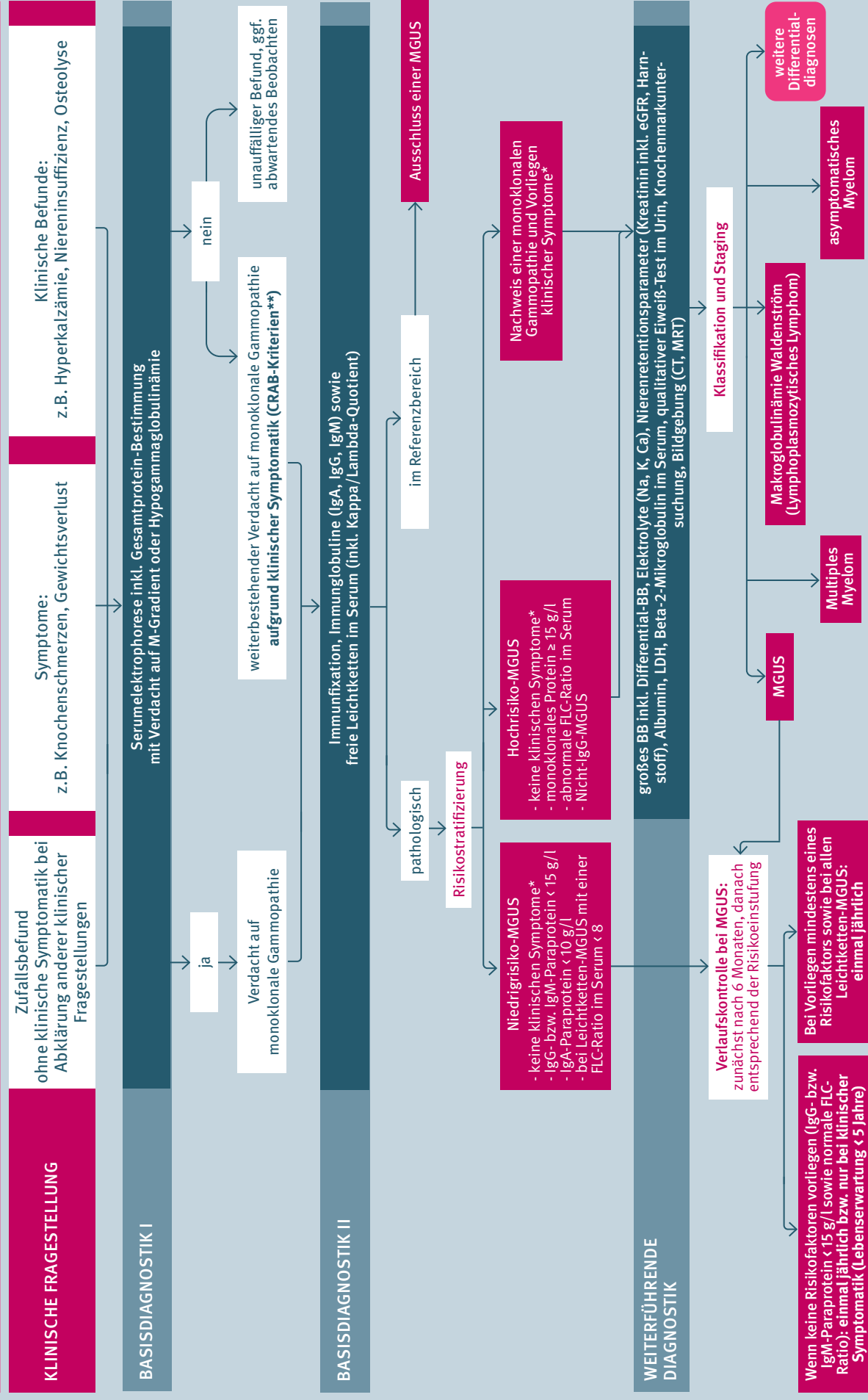
HERAUSGEBERIN:
Kassenärztliche Bundesvereinigung,
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin,
Telefon 030 4005-0, info@kbv.de,
www.kbv.de

BETEILIGTE BERUFSVERBÄNDE:
online unter <https://www.kbv.de/939432>
TITELFOTO: @iStock, Allexxandar
STAND: Juli 2025

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.

Hinweis: Die Laborpfade sind lediglich eine Empfehlung und nicht verbindlich.

ABLAUFSCHEMA: LABORDIAGNOSTIK DER MONOKLONALEN GAMMOPATHIE



* Symptome, die auf ein Multiples Myelom (gemäß der CRAB-Kriterien**) oder auf ein anderes B-Zell-Lymphom hinweisen, wenn sie nicht durch eine andere Ursache erklärt werden können.
 ** CRAB-Kriterien: hoher Kalzium-Wert, eingeschränkte Nierenfunktion, Anämie, Knochenläsionen
 BB – Blutbild; Ca – Kalzium; CT – Computertomographie; eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FLC – freie Leichtketten; Ig – Immunglobulin; K – Kalium; LDH – Lactatdehydrogenase; MGUS – monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz; MRT – Magnetresonanztomographie; Na – Natrium