



**UZ  
LEUVEN**



# Opsporen van macroprolactine-interferentie: do's and don'ts

**Critically Appraised Topic 2016-2017**

**Simon Degandt**

**Promotor: dr. J. Billen**

UZ  
Leuven

Herestraat 49  
B - 3000 Leuven

[www.uzleuven.be](http://www.uzleuven.be)  
tel. +32 16 33 22 11

UNIVERSITY HOSPITALS LEUVEN

# Situering

- Korte rondvraag:
  1. Welk toestel wordt er gebruikt voor de bepaling van prolactine?
  2. Wordt er macroprolactine spontaan opgespoord of enkel op aanvraag?
  3. Indien spontaan, vanaf welke prolactine-waarde?
  4. Vragen rond de PEG-oplossing:
    - a. Wordt er telkens nieuwe oplossing gemaakt?
    - b. Indien niet, hoelang wordt deze bewaard?
    - c. Indien niet, hoe wordt deze bewaard? Diepvries? Frigo? Kamertemperatuur?


	Labo 1	Labo 2	Labo 3	Labo 4	Labo 5	Labo 6	Labo 7	Labo 8	Labo 9	Labo 10	Labo 11	Labo 12
<b>PRL assay</b>	Cobas (Roche)	Immulite 2000 Xpi (Siemens)	Vidas (Biomérieux)	Cobas (Roche)	Cobas (Roche)	Cobas (Roche)	Cobas (Roche)	Dimension Vista (Siemens)	Cobas (Roche)	Cobas (Roche)	Cobas (Roche)	Cobas (Roche)
<b>Spontaan/op aanvraag</b>	Spontaan	Spontaan	Spontaan	/	Op aanvraag	Spontaan	Spontaan	Spontaan	Spontaan	Spontaan	Op aanvraag	Spontaan
<b>Afkapwaarde voor macroPRL screening</b>	Vrouw: > 29 µg/L Man: > 18 µg/L	> 50 µg/L	> 200 µg/L	/	/	> 50 µg/L	> 50 µg/L	> 700 mIU/L (> 32.9 µg/L)	> 32.9 µg/L	Vrouw: > 23.3 µg/L Man: > 15.2 µg/L	/	> 30 µg/L
<b>Screening met PEG?</b>	Ja	Ja	Doorstuur	/	Doorstuur	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Doorstuur	Ja
<b>Telkens nieuwe oplossing?</b>	Neen	Neen	/	/	/	Neen	Neen	Neen	Neen	Neen	/	Neen
<b>Hoe lang bewaren?</b>	1week	Tot einde voorraad	/	/	/	1week	12 maanden	1maand	2 maanden	6 maanden	/	1week
<b>Hoe bewaren?</b>	Kamertemperatuur	Koelkast	/	/	/	Kamertemperatuur	Koelkast	Kamertemperatuur	Koelkast	Koelkast	/	Kamertemperatuur

- 9/12: Cobas (Roche)
- 9/12: spontane screening naar macroPRL
  - 2/9: wanneer hoger dan bovengrens referentiewaarden
  - 7/9: specifieke afkapwaarde:
    - > 30 µg/L (1/7)
    - > 32,9 µg/L (2/7) (= > 700 mIU/L)
    - > 50 µg/L (3/7)
    - > 200 µg/L (1/7)
- 11/12: screen naar macroPRL → steeds adhv PEG

# Vragen

1. Wat zijn de laatste aanbevelingen wat betreft macroprolactine-interferentie? (literatuurstudie)
2. Is de praktijk in UZ Leuven up-to-date?

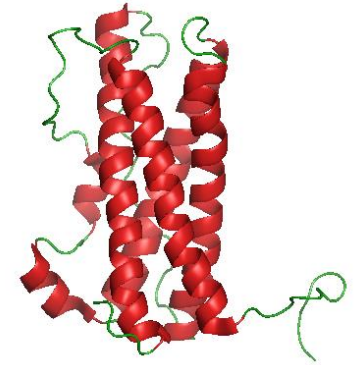
# Appraisal

- Prolactine
  - Macroprolactine
  - UZ Leuven
- 

# Appraisal

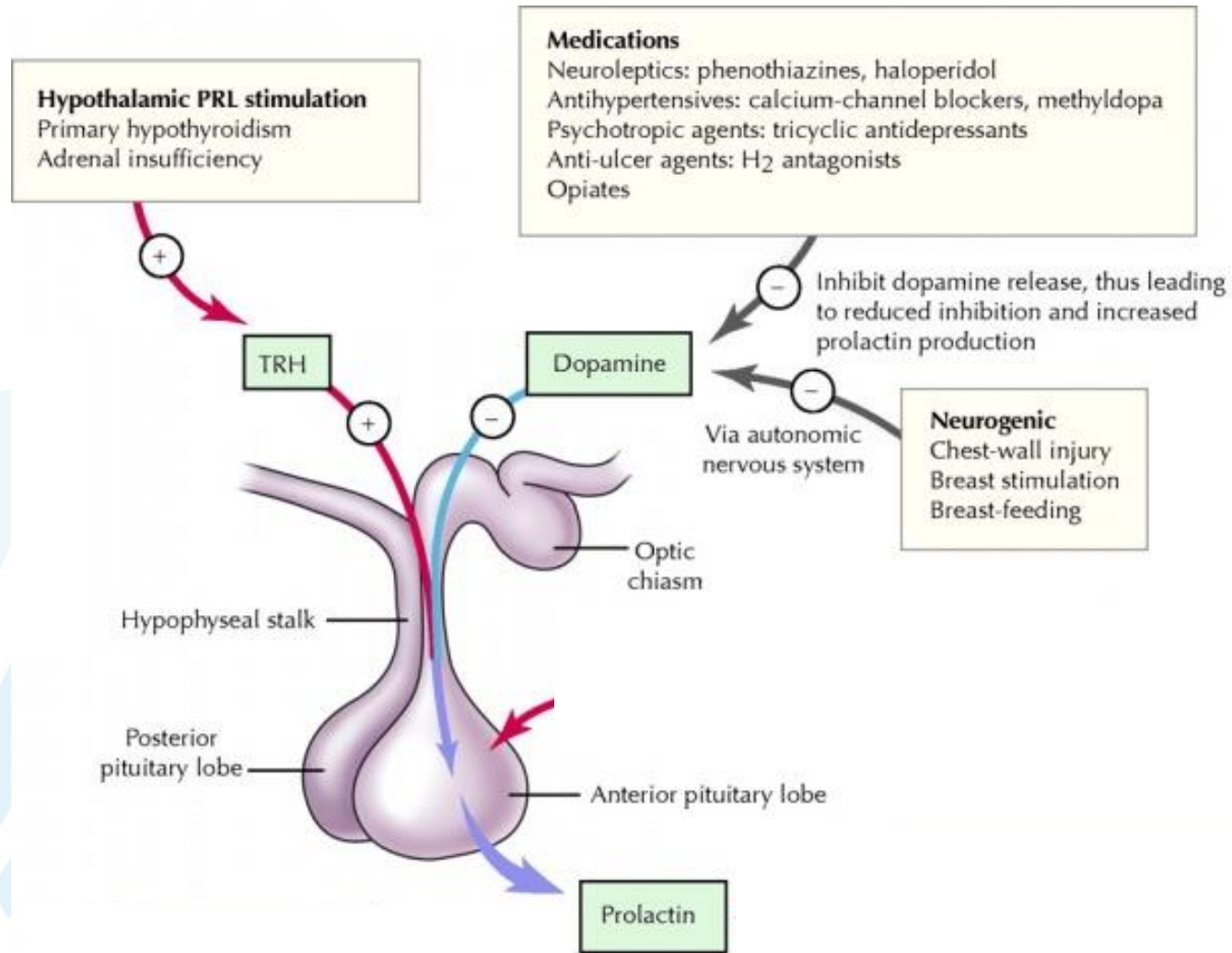
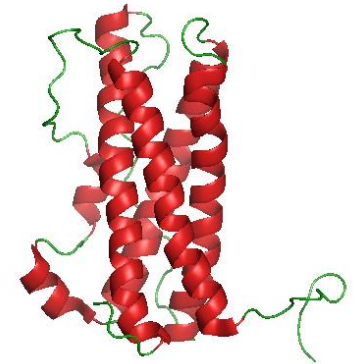
- Prolactine
  - Macroprolactine
  - UZ Leuven
- 

# Prolactine (PRL) - molecule



- 1933 Bates en Riddle, duivenexperimenten  
Hypofyse-extracten induceren lactatie  
→ “pro-lactine”
- Polypeptide van 199 AZ en 3 disulfidebruggen
- Prehormoon (26 kDa) → Hormoon (23 kDa)
- Hypofysevoorkwab/adenohypofyse
- Controle vanuit hypothalamus:
  - PRL-inhibiting factors, zoals dopamine:  
tonisch inhibitorische controle
  - TSH-releasing hormoon:  
intermittent stimulator effect

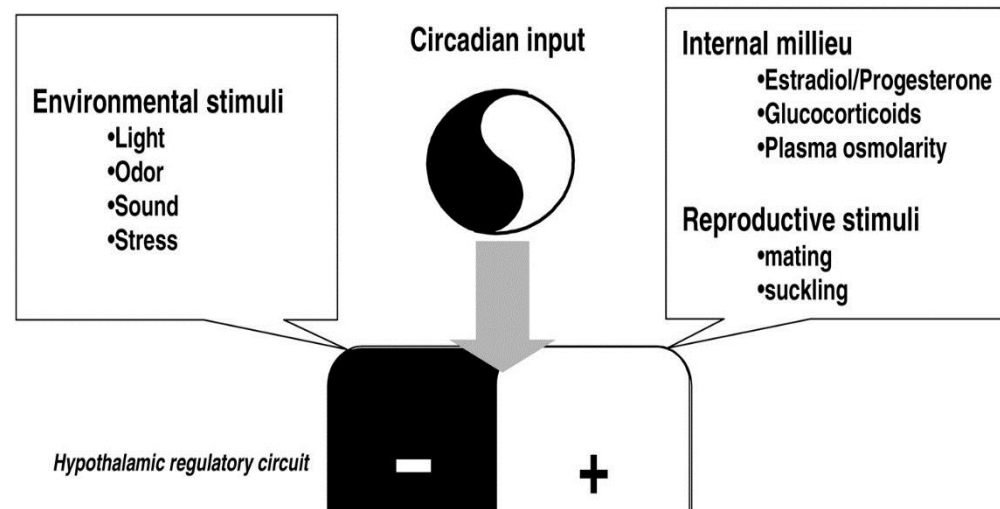
# Prolactine (PRL) - molecule





# PRL – fysiologische variatie

- [PRL]vrouw >> [PRL]man
- Circadiaans ritme ('s nachts > overdag)
- Lactatie: neuro-endocrien effect
- Menstruele cyclus?
- Exogene stimuli
  - Licht
  - Geluid
  - Geur
  - Stress



# PRL - functie

- Lactatie
  - Mammogenese
  - Lactogenese
  - Galactopoïese
- Andere reproductieve functies
  - Luteale functie
  - ~pseudozwangerschap
  - Materneel gedrag
- Homeostatische functie
  - Immuunsysteem
  - Controle van het osmotisch evenwicht (mechanisme?)
  - Angiogenese

# PRL – eenheden en referentiewaarden

- Eenheden:
  - SI-eenheden: **mIU/L**
    - 3th WHO international standard 84/500
    - Alle immunoassays zijn gekalibreerd ten opzichte van deze standaard
  - Traditionele eenheden: **µg/L**
    - Sedert 2014 uniform in België (initiatief commissie klinische biologie)

Implementation the first week of december 2014

## HORMONOLOGY - serum

AFP	µg/L
GH	µg/L
<b>Prolactin</b>	<b>µg/L</b>
C-peptide	nmol/L
Insulin	pmol/L
Pro-insulin	pmol/L
FT3	pmol/L
FT4	pmol/L
T3 uptake	%
Total T3	nmol/L
Total T4	nmol/L

## PROTEINS - serum

Apolipoprotein A1	g/L
Apolipoprotein B	g/L
Alpha-1-antitrypsin	g/L
Alpha-1-acidglycoprotein	g/L
Alpha-2-macroglobulin	g/L
Beta-2-microglobulin	mg/L
Ceruloplasmin	g/L
C1 esterase inh. antigen	g/L
Complement C1q	g/L
Complement C2	mg/L
Complement C3	g/L

# PRL – eenheden en referentiewaarden

- Eenheden:
  - Conversie:
    - Van mIU/ naar  $\mu\text{g/L}$ : x 0,047
    - Van  $\mu\text{g/L}$  naar mIU/L: x 21,3
- Referentiewaarden:
  - Geen vaste, internationale afkapwaarden
  - Verschillen per immunoassay!
  - Geslachtsafhankelijk (vrouw > man)
  - Vaak gebruikt in de literatuur:
    - Vrouw: <26  $\mu\text{g/L}$  (of <550 mIU/L)
    - Man: <14  $\mu\text{g/L}$  (of <300 mIU/L)

# Hyperprolactinemie (hyperPRL)

= biochemische definitie, geen afgeleid klinisch beeld!

- Fysiologische hyperPRL: stress, lactatie...
- Pathologische hyperPRL:
  1. Lactotrofe adenoma, zoals prolactinoma;
  2. Aandoeningen waarbij TRH toeneemt, zoals hypothyroïdisme;
  3. Aandoeningen waarbij dopamine actie afneemt, zoals tumoren van de hypothalamus of hypofyse, geneesmiddelen zoals dopamine D2 antagonisten (bijvoorbeeld haloperidol, pimozide, mecoclopramide, ...);
  4. Aandoeningen met een gereduceerde klaring van PRL, zoals nierfalen.

# Hyperprolactinemie (hyperPRL)

- Symptomen:
  - Vrouwen:
    - Galactorree
    - Oligomenorree of amenorree
    - Onvruchtbaarheid
  - Man:
    - Verminderd libido
    - Impotentie
    - Galactorree
  - Incidentie van galactorree bij hyperPRL is 30-80% en 50% van de vrouwen met galactorree hebben normale PRL
  - Voornamelijk menstruele stoornissen:
    - Hoe hoger PRL, hoe vaker menstruele stoornissen
  - Bij mannen vaak laattijdig herkend (eerst symptomen van expansieve tumor)

# Hyperprolactinemie (hyperPRL)

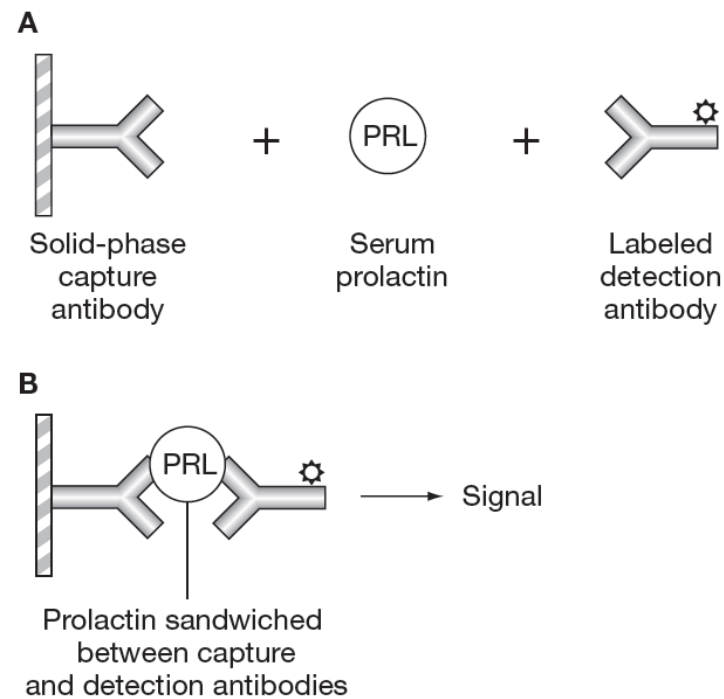
- Aanpak en behandeling:
  - PRL herhalen bij milde stijging! (stress elimineren, uitlokkende medicatie vermijden)
  - Beeldvorming: NMR van hypothalamische-hypofysaire as
  - Elimineren oorzaak:
    - Stoppen medicatie
    - Corrigeren schildklierfunctie
    - Chirurgisch verwijderen van oorzakelijke tumor
  - Behandelen met dopamine-agonisten (bromocriptine, cabergoline):  
Inhibitorisch effect van dopamine versterken

# Bepaling van PRL

- Immunoassays
- Two-site immunometrisch of sandwich principe:  
PRL reageert met 2 As in reagens

- Capture As (vaak geïmmobiliseerd op vaste fase)
- Detectie As

Gericht tegen verschillende epitopen → specificiteit ↑  
(geen interferentie van andere peptide-hormonen zoals GH, TSH...)

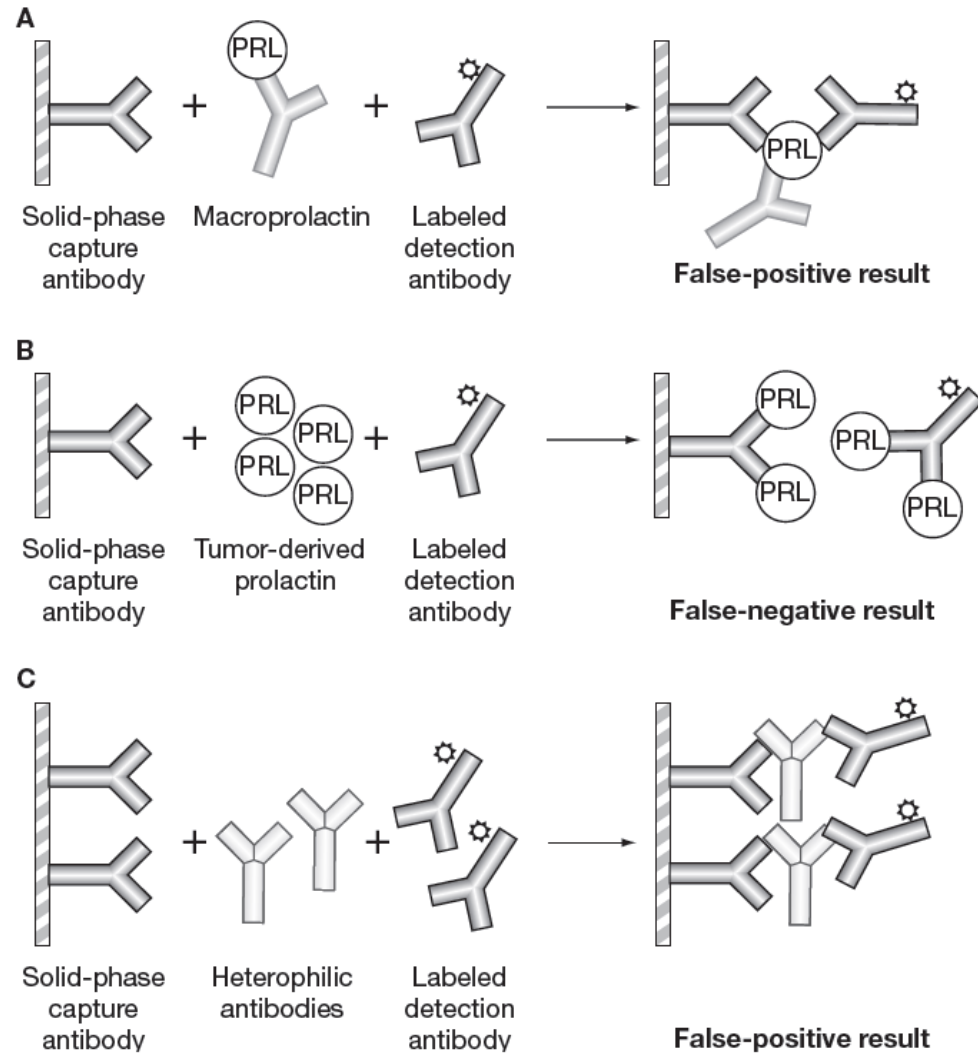




# Bepaling van PRL

- Interferenties:

- A. Macroprolactine
- B. High-dose hook effect
- C. Heterofiele antistoffen

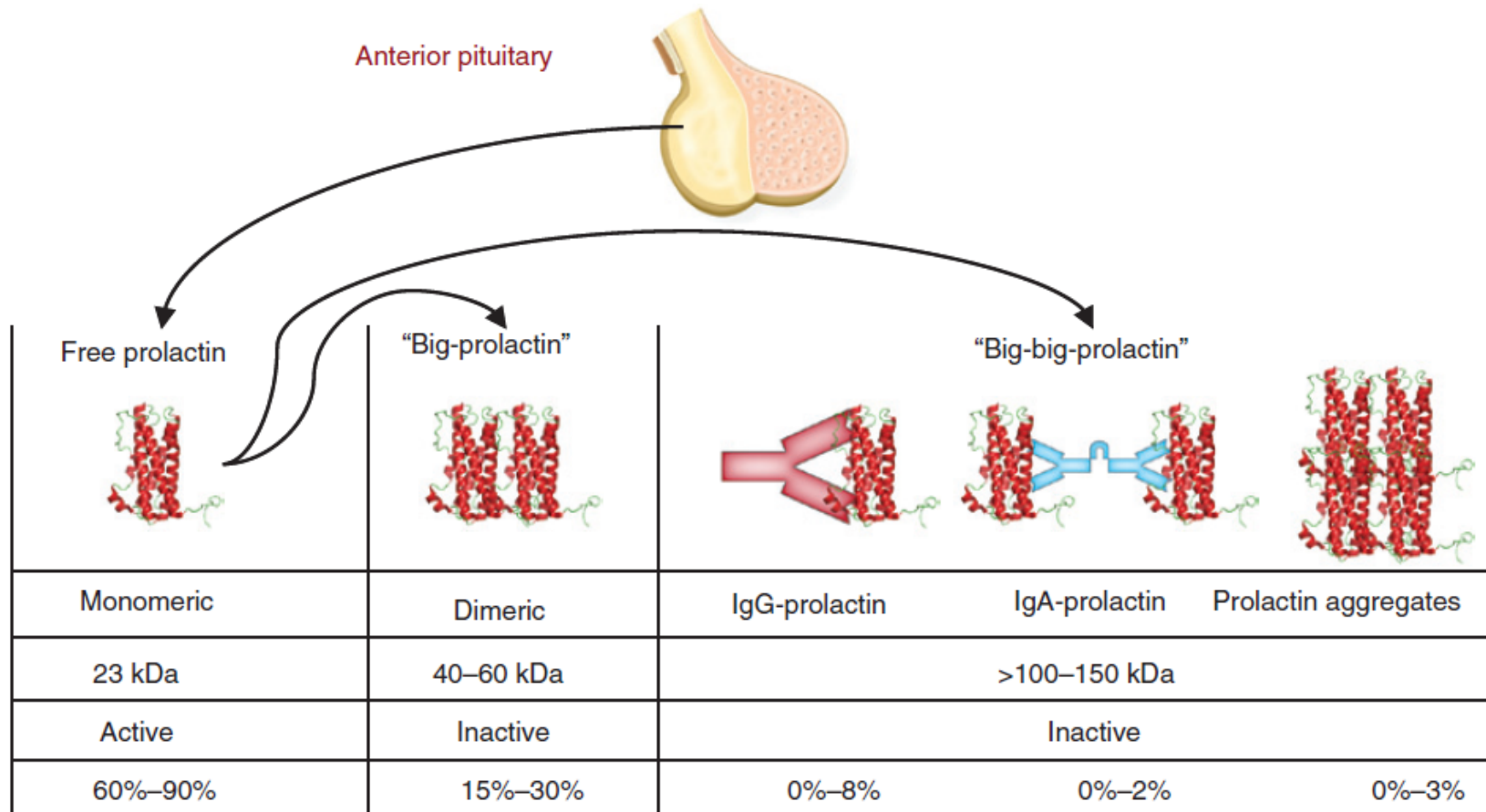


# Appraisal

- Prolactine
  - Macroprolactine
  - UZ Leuven
- 

# Macroprolactine (macroPRL)

- Suh et al. 1974:  
PRL onder 3 vormen aanwezig in serum:



# MacroPRL – biologische activiteit

- Activiteit big-big PRL?
    - *In vitro*: bioassays
      - Nb2 assay: tegenstrijdige resultaten
      - Ba/F3-LP: lage activiteit
      - HEK-293 cellen: lage activiteit
    - *In vivo*: symptomatologie
      - Aspecifieke symptomatologie
      - In grote studies toch frequentie van symptomen lager in macroPRL groep
  - Wallace et al 2010: 51 patiënten met macroPRL, 9 jaar opvolging
    - Bij start: 24% hoofdpijn, 10% oligomenorree, 4% galactorree, 2% microadenoom
    - Bij einde: géén toename van de symptomen
      - macroPRL heeft benigne verloop
- MacroPRL is biologisch inactief

# MacroPRL – biologische activiteit

- Hypothese 1:
  - Waarom wel vaak symptomen van hyperPRL bij macroPRL?
    - macroPRL complex kan intermitterend dissociëren → af en toe monomeer PRL vrij
- Hypothese 2:
  - Waarom niet actief?
    - MacroPRL complex kan capillair endotheel niet passeren
    - MacroPRL wordt niet gefilterd thv glomeruli in de nier → klaring ↓
- Hypothese 3:
  - Waarom niet actief?
    - Auto-As die PRL binden bij macroPRL binden aan epitopen nabij de epitopen van PRL-receptor → Auto-AS verhinderen binding van PRL aan PRL-As

# MacroPRL + HyperPRL

- Concomitant macroPRL én hyperPRL
- Bv. PRL 100 µg/L
  - Na PEG-precipitatie: 35 µg/L → nog steeds hyperPRL
    - Recovery = 35% → macroPRL
- Gibney et al 2005
  - Na PEG: relatieve grens (recovery) + absolute grens (vrije PRL)

Percent recovery	Normative data	
	True	Macro
True (>40%)	1036 (79%)	11 (1%)
Macro (<40%)	28 (2%)	230 (18%)

# MacroPRL + HyperPRL

- Lewandowski et al 2014:  
61 patiënten met bewezen macroPRL
  - 36/61: + hyperPRL na PEG
    - 13/36 (36%): adenoom
  - 25/61: enkel macroPRL
    - 1/25 (4%): adenoom
- Louter relatieve afkapwaarde gebruiken kan leiden tot miskennen van deze mengvorm, die klinisch relevant is
- Oplossing: absolute grens voor vrij PRL

# MacroPRL: prevalentie

Studie	N	Populatie	Immunoassay	Indicatie PEG	Afkapwaarde PEG	Indicatie GFC	Afkapwaarde GFC	Prevalentie
Bjoro 1995 [29]	660	gezonde	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>0.2%</b>
Hattori 2009 [30]	1330	gezonde	EIA (modified)	Alle stalen	Recovery ≤43%	Niet		<b>3.68%</b>
Bjoro 1995 [29]	605	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>26%</b>
Fahie-Wilson 1997 [16]	69	hyperPRL	Delfia (Wallac)	Niet		PRL > 33 µg/L	>3% big-big	<b>25%</b>
Vieira 1998 [31]	1220	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>42%</b>
Olukoga 1999 [17]	188	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 20 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>15%</b>
Leslie 2001 [18]	1225	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>26%</b>
Sanchez-Eixeres 2001 [32]	211	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 30 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>9%</b>
Hauache 2002 [22]	113	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>46%</b>
Smith 2002 [27]	300	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	PRL na PEG < 18 µg/L	Niet		<b>24%</b>
Toldy 2003 [33]	306	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>23%</b>
Strachan 2003 [21]	273	hyperPRL	Immuno-I (Bayer plc)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤50%	Niet		<b>21%</b>
Gibney 2005 [2]	2089	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 24 µg/L voor vrouw; PRL > 14 µg/L voor man	PRL na PEG < 19 µg/L voor vrouw; PRL na PEG < 11 µg/L voor man	Niet		<b>22%</b>
Ellis MJ 2006 [34]	1020	hyperPRL	Access (Abbott)	PRL > 25 µg/L voor vrouw; PRL > 16 µg/L voor man	Recovery ≤80%	Niet		<b>9.7%</b>



# MacroPRL: prevalentie

Studie	N	Populatie	Immunoassay	Indicatie PEG	Afkapwaarde PEG	Indicatie GFC	Afkapwaarde GFC	Prevalentie
Bjoro 1995 [29]	660	gezonde	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	0.2%
Hattori 2009 [30]	1330	gezonde	EIA (modified)	Alle stalen	Recovery ≤43%	Niet		3.68%
Bjoro 1995 [29]	605	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	26%
Fahie-Wilson 1997 [16]	69	hyperPRL	Delfia (Wallac)	Niet		PRL > 33 µg/L	>3% big-big	25%
Vieira 1998 [31]	1220	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	42%
Olukoga 1999 [17]	188	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 20 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		15%
Leslie 2001 [18]	1225	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		26%
Sanchez-Eixeres 2001 [32]	211	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 30 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		9%
Hauache 2002 [22]	113	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	46%
Smith 2002 [27]	300	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	PRL na PEG < 18 µg/L	Niet		24%
Toldy 2003 [33]	306	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		23%
Strachan 2003 [21]	273	hyperPRL	Immuno-I (Bayer plc)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤50%	Niet		21%
Gibney 2005 [2]	2089	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 24 µg/L voor vrouw; PRL > 14 µg/L voor man	PRL na PEG < 19 µg/L voor vrouw; PRL na PEG < 11 µg/L voor man	Niet		22%
Ellis MJ 2006 [34]	1020	hyperPRL	Access (Abbott)	PRL > 25 µg/L voor vrouw; PRL > 16 µg/L voor man	Recovery ≤80%	Niet		9.7%

# MacroPRL: prevalentie

Studie	N	Populatie	Immunoassay	Indicatie PEG	Afkapwaarde PEG	Indicatie GFC	Afkapwaarde GFC	Prevalentie
Bjoro 1995 [29]	660	gezonde	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>0.2%</b>
Hattori 2009 [30]	1330	gezonde	EIA (modified)	Alle stalen	Recovery ≤43%	Niet		<b>3.68%</b>
Bjoro 1995 [29]	605	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>26%</b>
Fahie-Wilson 1997 [16]	69	hyperPRL	Delfia (Wallac)	Niet		PRL > 33 µg/L	>3% big-big	<b>25%</b>
Vieira 1998 [31]	1220	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>42%</b>
Olukoga 1999 [17]	188	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 20 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>15%</b>
Leslie 2001 [18]	1225	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>26%</b>
Sanchez-Eixeres 2001 [32]	211	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 30 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>9%</b>
Hauache 2002 [22]	113	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>46%</b>
Smith 2002 [27]	300	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	PRL na PEG < 18 µg/L	Niet		<b>24%</b>
Toldy 2003 [33]	306	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>23%</b>
Strachan 2003 [21]	273	hyperPRL	Immuno-I (Bayer plc)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤50%	Niet		<b>21%</b>
Gibney 2005 [2]	2089	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 24 µg/L voor vrouw; PRL > 14 µg/L voor man	PRL na PEG < 19 µg/L voor vrouw; PRL na PEG < 11 µg/L voor man	Niet		<b>22%</b>
Ellis MJ 2006 [34]	1020	hyperPRL	Access (Abbott)	PRL > 25 µg/L voor vrouw; PRL > 16 µg/L voor man	Recovery ≤80%	Niet		<b>9.7%</b>

# MacroPRL: prevalentie

Studie	N	Populatie	Immunoassay	Indicatie PEG	Afkapwaarde PEG	Indicatie GFC	Afkapwaarde GFC	Prevalentie
Bjoro 1995 [29]	660	gezonde	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>0.2%</b>
Hattori 2009 [30]	1330	gezonde	EIA (modified)	Alle stalen	Recovery ≤43%	Niet		<b>3.68%</b>
Bjoro 1995 [29]	605	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>26%</b>
Fahie-Wilson 1997 [16]	69	hyperPRL	Delfia (Wallac)	Niet		PRL > 33 µg/L	>3% big-big	<b>25%</b>
Vieira 1998 [31]	1220	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>42%</b>
Olukoga 1999 [17]	188	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 20 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>15%</b>
Leslie 2001 [18]	1225	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>26%</b>
Sanchez-Eixeres 2001 [32]	211	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 30 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>9%</b>
Hauache 2002 [22]	113	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>46%</b>
Smith 2002 [27]	300	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	PRL na PEG < 18 µg/L	Niet		<b>24%</b>
Toldy 2003 [33]	306	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>23%</b>
Strachan 2003 [21]	273	hyperPRL	Immuno-I (Bayer plc)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤50%	Niet		<b>21%</b>
Gibney 2005 [2]	2089	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 24 µg/L voor vrouw; PRL > 14 µg/L voor man	PRL na PEG < 19 µg/L voor vrouw; PRL na PEG < 11 µg/L voor man	Niet		<b>22%</b>
Ellis MJ 2006 [34]	1020	hyperPRL	Access (Abbott)	PRL > 25 µg/L voor vrouw; PRL > 16 µg/L voor man	Recovery ≤80%	Niet		<b>9.7%</b>

# MacroPRL: prevalentie

Studie	N	Populatie	Immunoassay	Indicatie PEG	Afkapwaarde PEG	Indicatie GFC	Afkapwaarde GFC	Prevalentie
Bjoro 1995 [29]	660	gezonde	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>0.2%</b>
Hattori 2009 [30]	1330	gezonde	EIA (modified)	Alle stalen	Recovery ≤43%	Niet		<b>3.68%</b>
Bjoro 1995 [29]	605	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>26%</b>
Fahie-Wilson 1997 [16]	69	hyperPRL	Delfia (Wallac)	Niet		PRL > 33 µg/L	>3% big-big	<b>25%</b>
Vieira 1998 [31]	1220	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>42%</b>
Olukoga 1999 [17]	188	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 20 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>15%</b>
Leslie 2001 [18]	1225	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>26%</b>
Sanchez-Eixeres 2001 [32]	211	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 30 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>9%</b>
Hauache 2002 [22]	113	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>46%</b>
Smith 2002 [27]	300	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	PRL na PEG < 18 µg/L	Niet		<b>24%</b>
Toldy 2003 [33]	306	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>23%</b>
Strachan 2003 [21]	273	hyperPRL	Immuno-I (Bayer plc)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤50%	Niet		<b>21%</b>
Gibney 2005 [2]	2089	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 24 µg/L voor vrouw; PRL > 14 µg/L voor man	PRL na PEG < 19 µg/L voor vrouw; PRL na PEG < 11 µg/L voor man	Niet		<b>22%</b>
Ellis MJ 2006 [34]	1020	hyperPRL	Access (Abbott)	PRL > 25 µg/L voor vrouw; PRL > 16 µg/L voor man	Recovery ≤80%	Niet		<b>9.7%</b>

# MacroPRL: prevalentie

Studie	N	Populatie	Immunoassay	Indicatie PEG	Afkapwaarde PEG	Indicatie GFC	Afkapwaarde GFC	Prevalentie
Bjoro 1995 [29]	660	gezonde	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>0.2%</b>
Hattori 2009 [30]	1330	gezonde	EIA (modified)	Alle stalen	Recovery ≤43%	Niet		<b>3.68%</b>
Bjoro 1995 [29]	605	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>26%</b>
Fahie-Wilson 1997 [16]	69	hyperPRL	Delfia (Wallac)	Niet		PRL > 33 µg/L	>3% big-big	<b>25%</b>
Vieira 1998 [31]	1220	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>42%</b>
Olukoga 1999 [17]	188	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 20 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>15%</b>
Leslie 2001 [18]	1225	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>26%</b>
Sanchez-Eixeres 2001 [32]	211	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 30 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>9%</b>
Hauache 2002 [22]	113	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>46%</b>
Smith 2002 [27]	300	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	PRL na PEG < 18 µg/L	Niet		<b>24%</b>
Toldy 2003 [33]	306	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>23%</b>
Strachan 2003 [21]	273	hyperPRL	Immuno-I (Bayer plc)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤50%	Niet		<b>21%</b>
Gibney 2005 [2]	2089	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 24 µg/L voor vrouw; PRL > 14 µg/L voor man	PRL na PEG < 19 µg/L voor vrouw; PRL na PEG < 11 µg/L voor man	Niet		<b>22%</b>
Ellis MJ 2006 [34]	1020	hyperPRL	Access (Abbott)	PRL > 25 µg/L voor vrouw; PRL > 16 µg/L voor man	Recovery ≤80%	Niet		<b>9.7%</b>

# MacroPRL: prevalentie

Studie	N	Populatie	Immunoassay	Indicatie PEG	Afkapwaarde PEG	Indicatie GFC	Afkapwaarde GFC	Prevalentie
Bjoro 1995 [29]	660	gezonde	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>0.2%</b>
Hattori 2009 [30]	1330	gezonde	EIA (modified)	Alle stalen	Recovery ≤43%	Niet		<b>3.68%</b>
Bjoro 1995 [29]	605	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	<b>26%</b>
Fahie-Wilson 1997 [16]	69	hyperPRL	Delfia (Wallac)	Niet		PRL > 33 µg/L	>3% big-big	<b>25%</b>
Vieira 1998 [31]	1220	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>42%</b>
Olukoga 1999 [17]	188	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 20 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>15%</b>
Leslie 2001 [18]	1225	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>26%</b>
Sanchez-Eixeres 2001 [32]	211	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 30 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>9%</b>
Hauache 2002 [22]	113	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	<b>46%</b>
Smith 2002 [27]	300	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	PRL na PEG < 18 µg/L	Niet		<b>24%</b>
Toldy 2003 [33]	306	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		<b>23%</b>
Strachan 2003 [21]	273	hyperPRL	Immuno-I (Bayer plc)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤50%	Niet		<b>21%</b>
Gibney 2005 [2]	2089	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 24 µg/L voor vrouw; PRL > 14 µg/L voor man	PRL na PEG < 19 µg/L voor vrouw; PRL na PEG < 11 µg/L voor man	Niet		<b>22%</b>
Ellis MJ 2006 [34]	1020	hyperPRL	Access (Abbott)	PRL > 25 µg/L voor vrouw; PRL > 16 µg/L voor man	Recovery ≤80%	Niet		<b>9.7%</b>

# MacroPRL: prevalentie

Studie	N	Populatie	Immunoassay	Indicatie PEG	Afkapwaarde PEG	Indicatie GFC	Afkapwaarde GFC	Prevalentie
Bjoro 1995 [29]	660	gezonde	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	0.2%
Hattori 2009 [30]	1330	gezonde	EIA (modified)	Alle stalen	Recovery ≤43%	Niet		3.68%
Bjoro 1995 [29]	605	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 47 µg/L	Recovery <20%	PEG recovery <20%	>10% big-big	26%
Fahie-Wilson 1997 [16]	69	hyperPRL	Delfia (Wallac)	Niet		PRL > 33 µg/L	>3% big-big	25%
Vieira 1998 [31]	1220	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	42%
Olukoga 1999 [17]	188	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 20 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		15%
Leslie 2001 [18]	1225	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		26%
Sanchez-Eixeres 2001 [32]	211	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 30 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		9%
Hauache 2002 [22]	113	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 30 µg/L	Recovery <30%	PEG recovery 30-65%	<50% monomeer	46%
Smith 2002 [27]	300	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 33 µg/L	PRL na PEG < 18 µg/L	Niet		24%
Toldy 2003 [33]	306	hyperPRL	Elecsys (Roche)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤40%	Niet		23%
Strachan 2003 [21]	273	hyperPRL	Immuno-I (Bayer plc)	PRL > 33 µg/L	Recovery ≤50%	Niet		21%
Gibney 2005 [2]	2089	hyperPRL	Delfia (Wallac)	PRL > 24 µg/L voor vrouw; PRL > 14 µg/L voor man	PRL na PEG < 19 µg/L voor vrouw; PRL na PEG < 11 µg/L voor man	Niet		22%
Ellis MJ 2006 [34]	1020	hyperPRL	Access (Abbott)	PRL > 25 µg/L voor vrouw; PRL > 16 µg/L voor man	Recovery ≤80%	Niet		9.7%

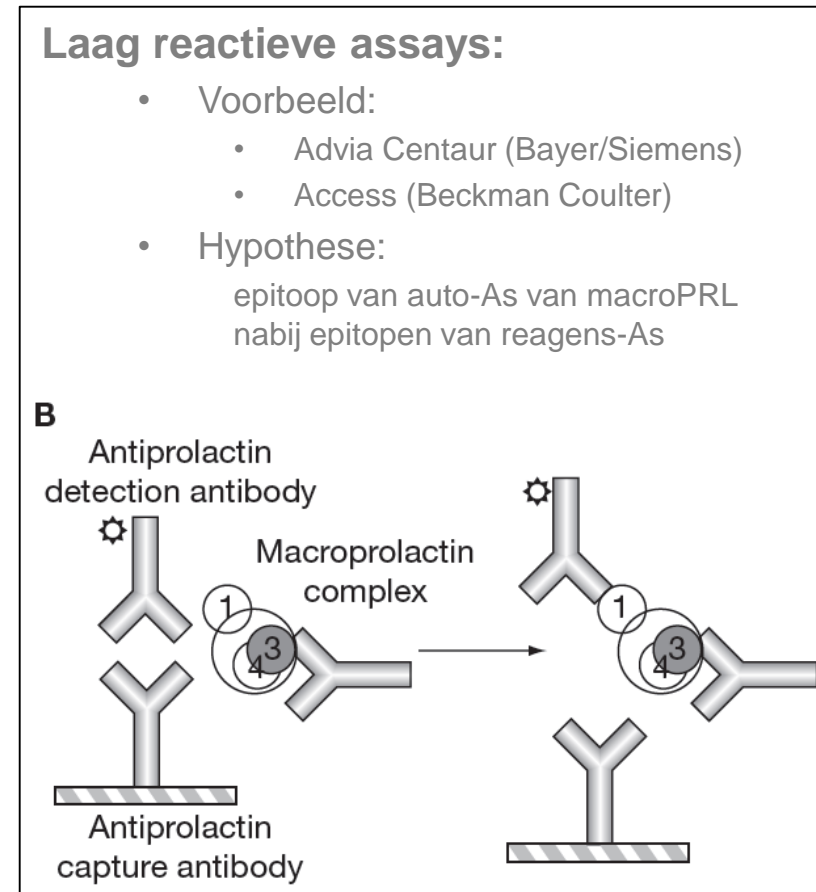
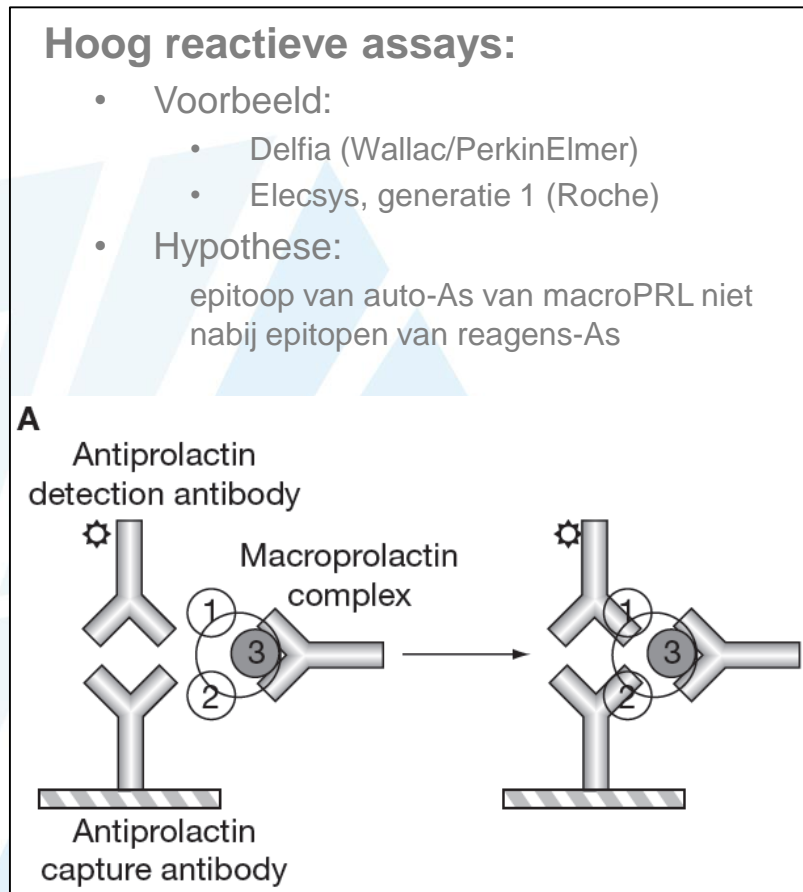
# MacroPRL: prevalentie

- Verklaring groot verschil prevalentie:
  1. Studie-populatie
  2. Oorsprong PRL-aanvraag
  3. Methode voor PRL-bepaling: variatie tussen immunoassays
    - + afkapwaarde macroPRL-screening
  4. Methode voor macroPRL-screening
    - + afkapwaarde beoordeling



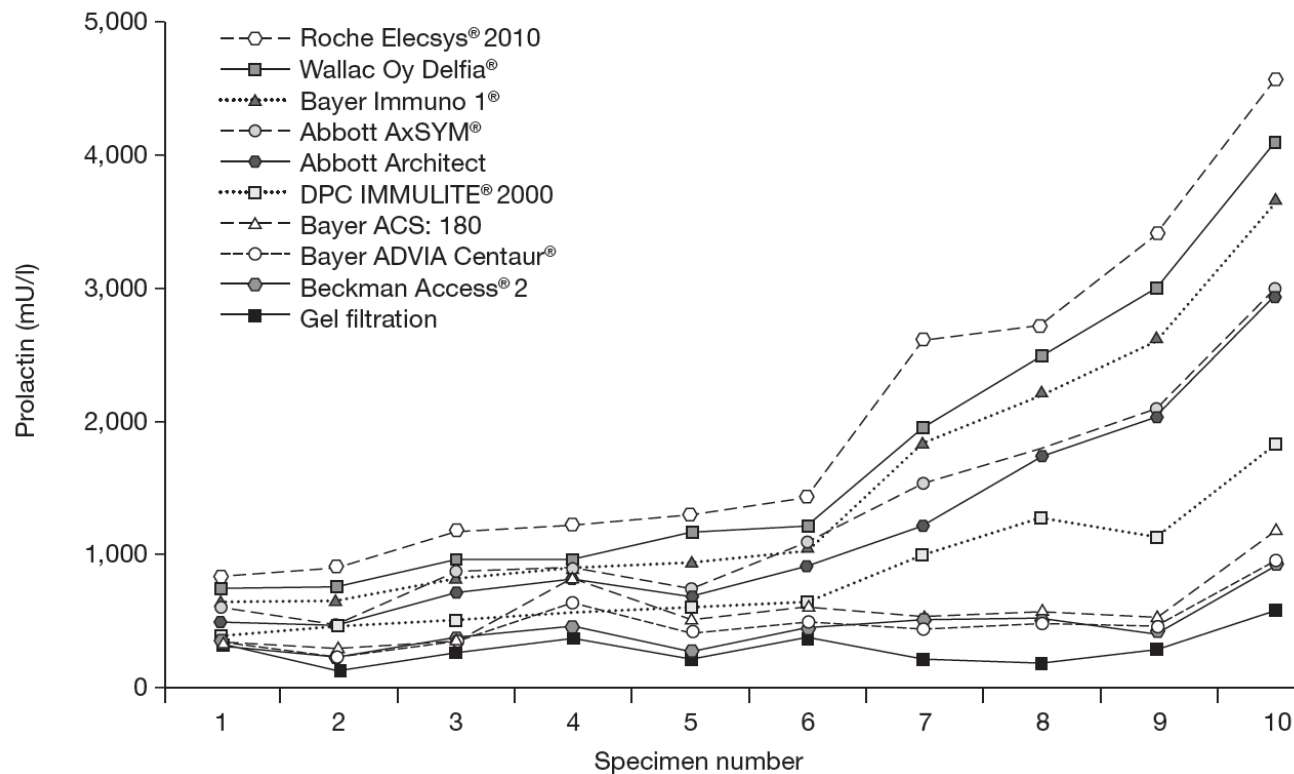
# MacroPRL: bepaling

- Immunoassay
  - Geen enkele immunoassay meet enkel de biologisch actieve fractie van PRL
  - Variatie tussen verschillende immunoassays wat betreft detectie van macroPRL:

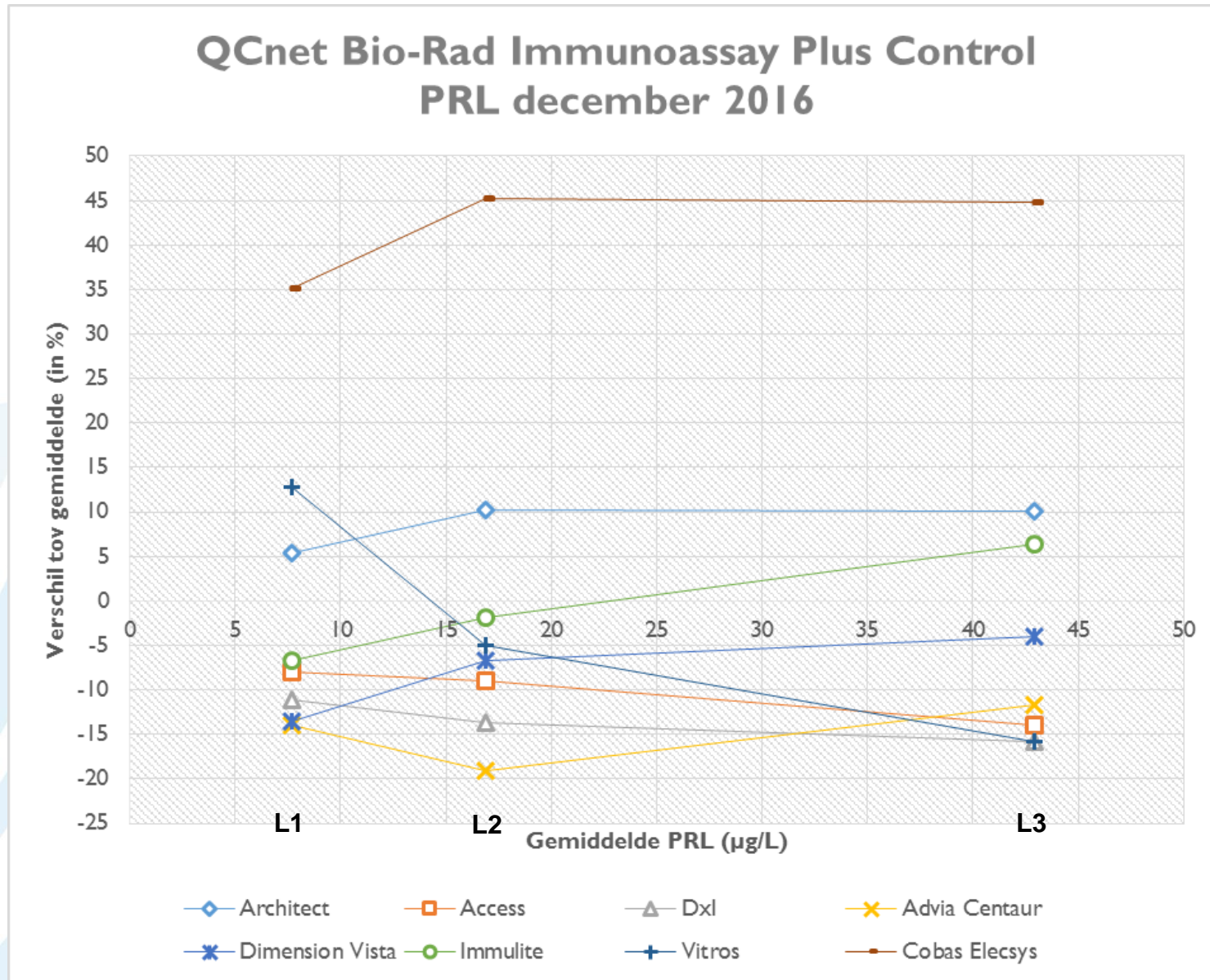


# MacroPRL: bepaling

- Smith et al. 2002:
  - 9 courante immunoassays
  - 10 serumstalen met (gekende) macroPRL
  - Consistente stratificatie

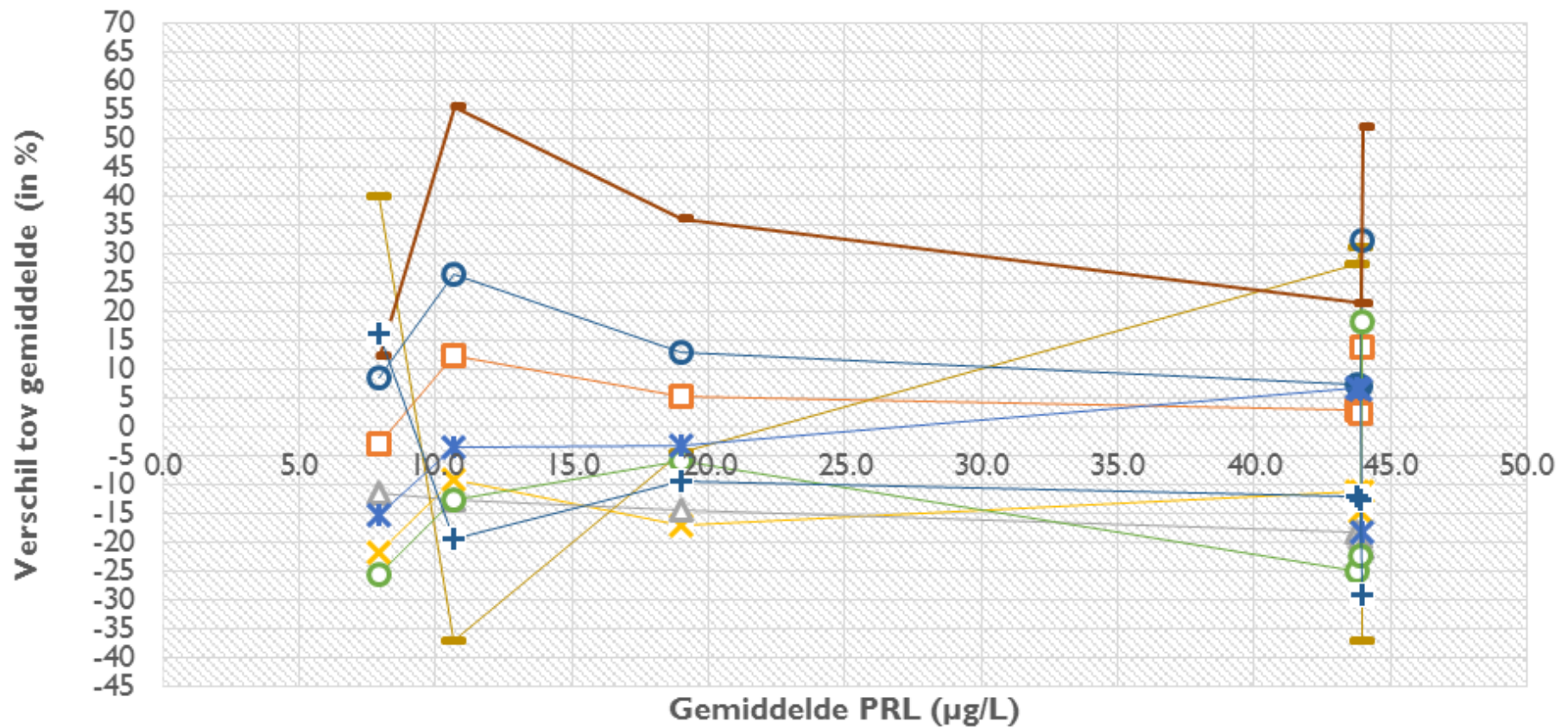


# MacroPRL: bepaling



# MacroPRL: bepaling

## WIV Immunoassay PRL 2016



- Architect
- Vidas
- Dimension Vista
- Centaur
- Liaison
- Elecsys
- Dxl
- Immulite
- Vitros

# MacroPRL: bepaling

- Schneider et al. 2001
  - 5 immunoassays
  - 10 serumstalen zonder macroPRL (A)
  - 10 serumstalen met macroPRL (B)

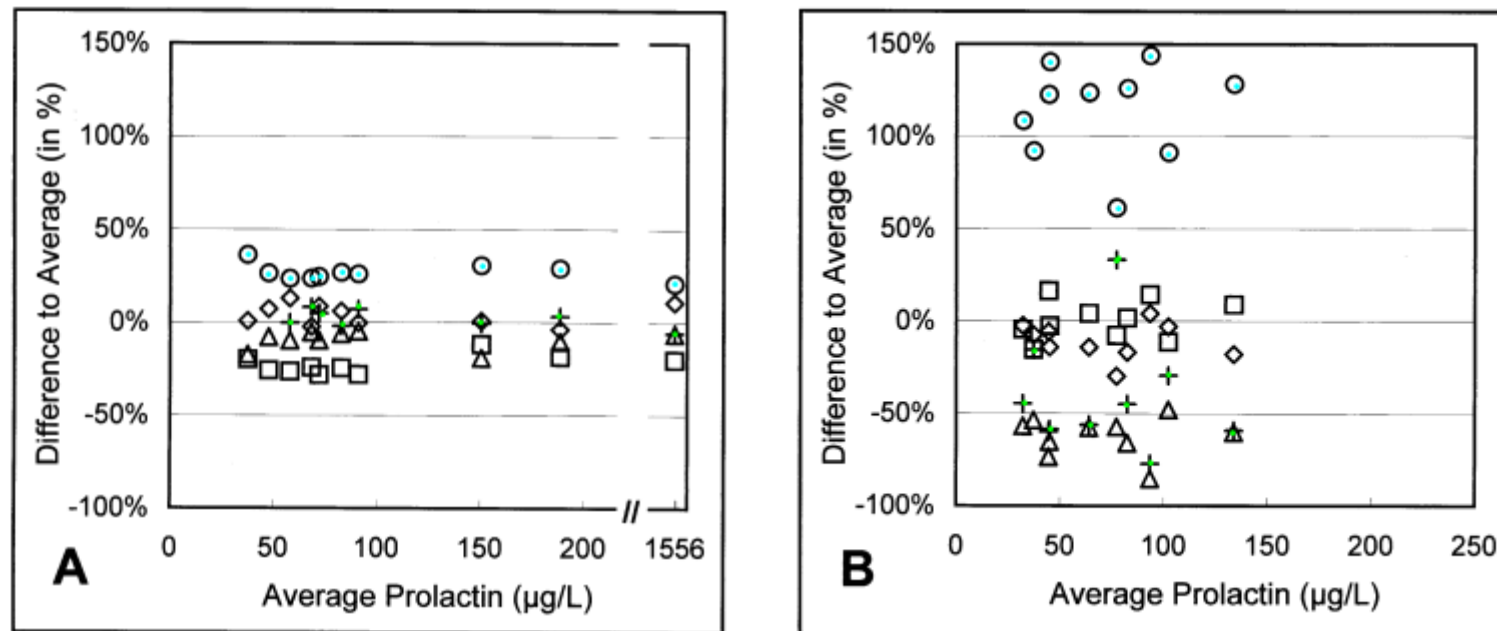
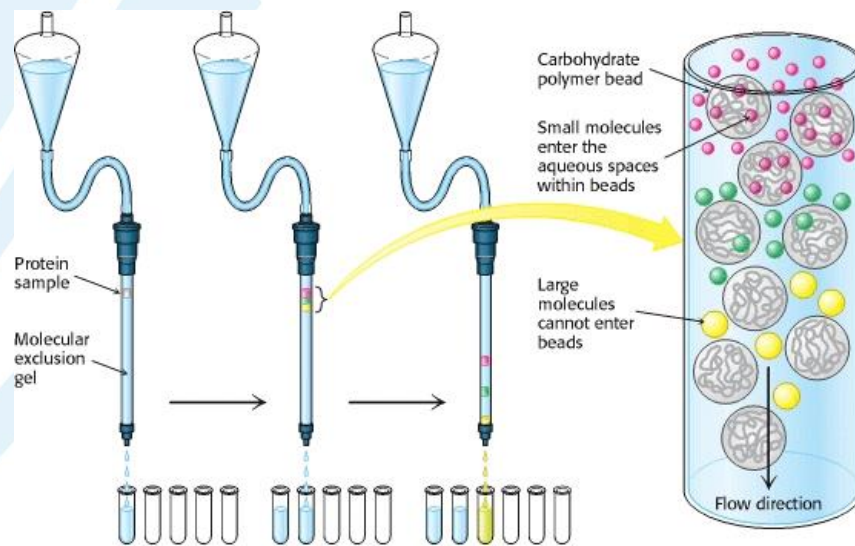


Fig. 4. Bias plot of prolactin results obtained by five different automated assays. The difference between results on the Access (triangles), AxSYM (diamonds), Centaur (crosses), Elecsys (circles), Immuno 1 (squares) and the all-methods average, expressed as percent of the average, were plotted against the average. A, ten samples with PEG precipitation < 20% (23 kDa prolactin); B, ten samples with PEG precipitation > 60% (mostly macroprolactin).

# MacroPRL: bepaling

- **Gel filtratie chromatografie (GFC)**

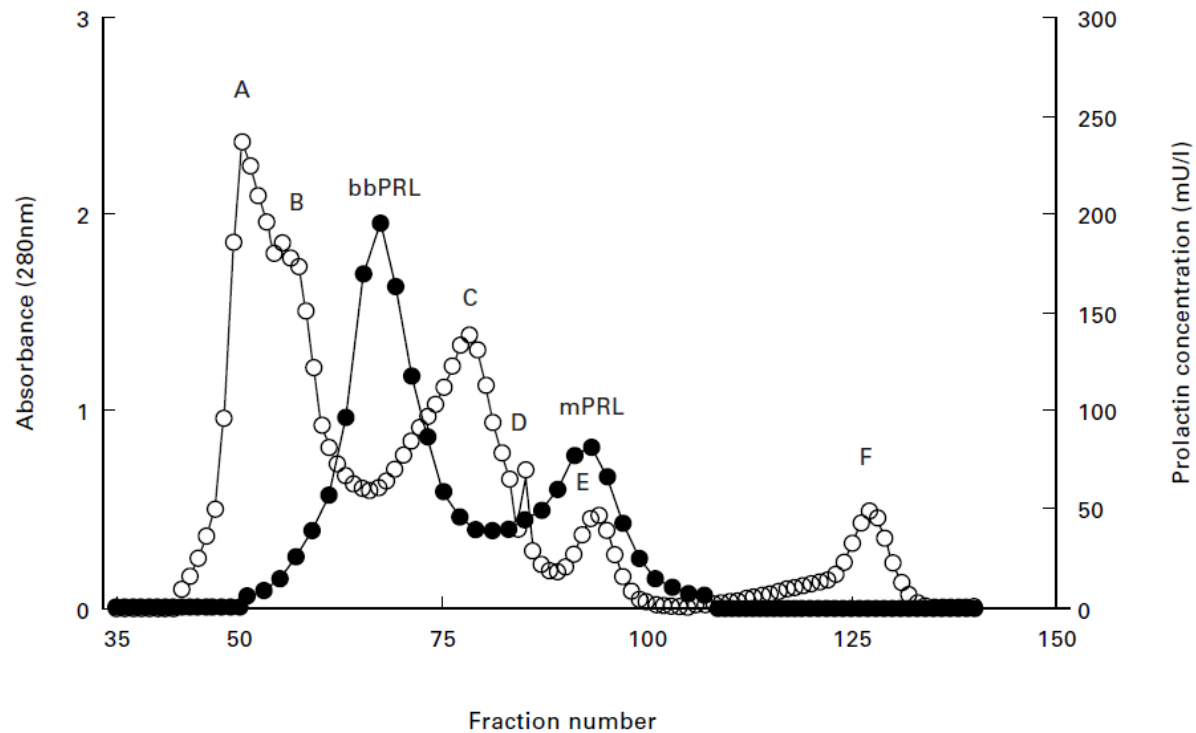
- Gouden standaard voor scheiding big-big, big en monomeer PRL
- Immunoassay nodig voor meting PRL op verschillende eluaten
  - variatie van immunoassays!
  - talrijke PRL analyses
- Afkapwaarde voor macroPRL varieert van studie tot studie
  - >10% big-big PRL
  - >30% big-big PRL
  - <50% monomeer PRL
- Duur, tijdrovend en arbeidsintensief → niet in praktijk





# MacroPRL: bepaling

- Gel filtratie chromatografie (GFC)



# MacroPRL: bepaling

- **Immunoprecipitatie met anti-humaan IgG**

- IgG = voornaamste As tegen PRL bij macroPRL
- Hoge affiniteit van anti-IgG As voor humaan IgG (minder aspecifiek dan PEG)
- Eenvoudig uit te voeren, maar vereist sterke verdunning van het staal (1/20)

Schietecatte J et al. Clin Chem Lab Med 2001;39(12):1244-8.

- **Immunoabsorptie met Protein A/G**

- Hoge affiniteit van Protein A of G voor humaan IgG (minder aspecifiek dan PEG)
- Eenvoudig uit te voeren

Sapin R et al. Clin Chem 2003;49(3):502-5.  
Schietecatte J et al. Clin Chem 2005;51(9):1746-8.

- **Ultrafiltratie**

- Passage van PRL doorheen scheidingsmembraan dat selectief partikels tegenhoudt op basis van moleculair gewicht, netto lading en 3D structuur

Prazeres S et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58(6):686-90.



# MacroPRL: bepaling

- **Polyethyleen glycol (PEG)**

- Scheiding op basis van moleculair gewicht en oplosbaarheid in PEG
- 25% PEG 6000 (koude oplossing) vermengen met serum (1:1)
- Na vortex + centrifugatie: PRL meten in supernatans
- Resultaat:
  - PEG-geprecipiteerd PRL (%) =  $(\text{totaal PRL} - \text{vrij PRL}) / \text{totaal PRL} * 100$
  - PRL recovery (%) =  $\text{vrij PRL} / \text{totaal PRL} * 100$
- Afkapwaarde:
  - Meestal <40% = macroPRL
  - 40%-60% (of 40%-50%) = grijze zone
  - >60% (of >50%) = geen macroPRL
- Limitatie: monomeer PRL slaat ook deels neer (tot 25%)
- Goedkoop en snel → meest gebruikte methode voor screening naar macroPRL

# MacroPRL: bepaling

- Kavanagh et al. 2006:
  - 42 stalen met macroPRL (op GFC)
  - Vergelijking tussen
    - PEG-precipitatie (PEG)
    - Ultrafiltratie (UF)
    - Immunoabsorptie met Protein A (PA)
    - Immunoabsorptie met Protein G (PG)
    - Immunoprecipitatie met anti-humaan IgG (Anti-hlgG)

**Table 1. Comparative mean (SD) values for prolactin together with method correlation coefficients and cost in the 42 macroprolactinemic sera subjected to a variety of separation procedures.**

Separation method	Monomeric prolactin, mIU/L	Residual prolactin		Correlation coefficient vs GFC	Cost per specimen, US \$
		mIU/L	%		
GFC	290 (108)		100		275.00
PEG		218 (90)	75	<b>0.80</b>	11.00
UF		324 (194)	112	0.61	16.00
PA		517 (283)	178	0.72	26.00
PG		438 (194)	151	0.78	28.00
Anti-hlgG		516 (190)	178	0.70	20.00

# Appraisal

- Prolactine
  - Macroprolactine
  - UZ Leuven
- 

- Prolactin II assay (Roche)
- Sedert najaar 2014
- Detectie-As → Ruthenium
- Capture-As → biotine
- Verschil met Prolactin I assay (hoog reactieve assay):  
Andere As en reactiecondities

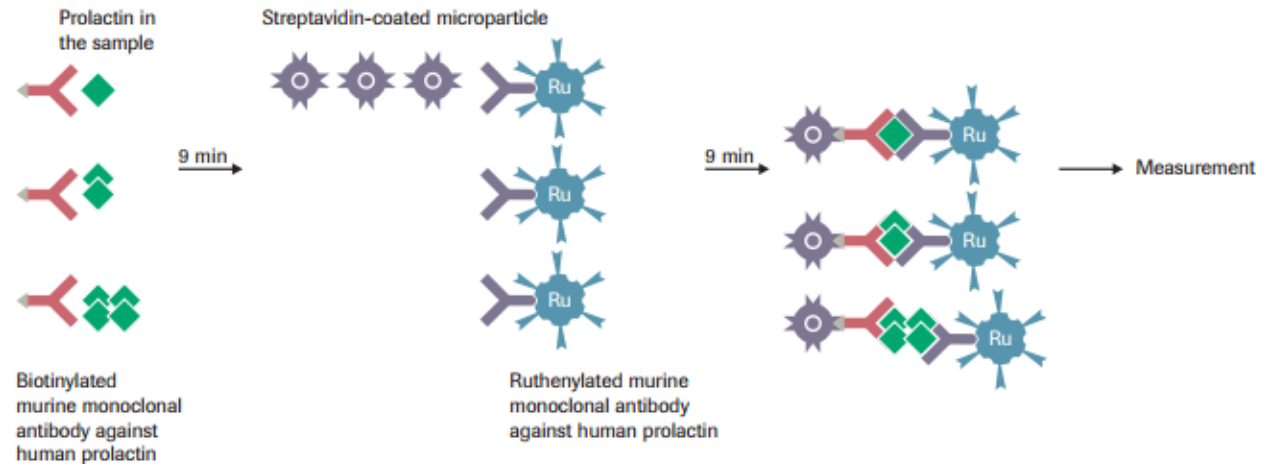
## Elecsys® Prolactin II

*Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)  
for the in vitro quantitative determination of  
prolactin in human serum and plasma*

### Indication

Prolactin promotes the development and differentiation of the mammary gland. It is synthesized in the anterior pituitary and is secreted in episodes.<sup>1</sup> Hyperprolactinemia is the main cause of fertility disorders in both men and women. Measurement of prolactin is used clinically in the diagnosis of anovular cycles, hyperprolactinemic amenorrhea and galactorrhea, gynecomastia and azoo-spermia, and is also determined when breast cancer or pituitary tumors are suspected.<sup>2</sup>

### Test principle: sandwich immunoassay



### Pretreatment (optional):

If required, big and big-big prolactin can be removed from the sample by PEG precipitation.

### 1<sup>st</sup> Incubation (9 minutes):

10 µL of the sample is incubated with a biotinylated, monoclonal prolactin-specific antibody form a first complex.

### 2<sup>nd</sup> Incubation (9 minutes):

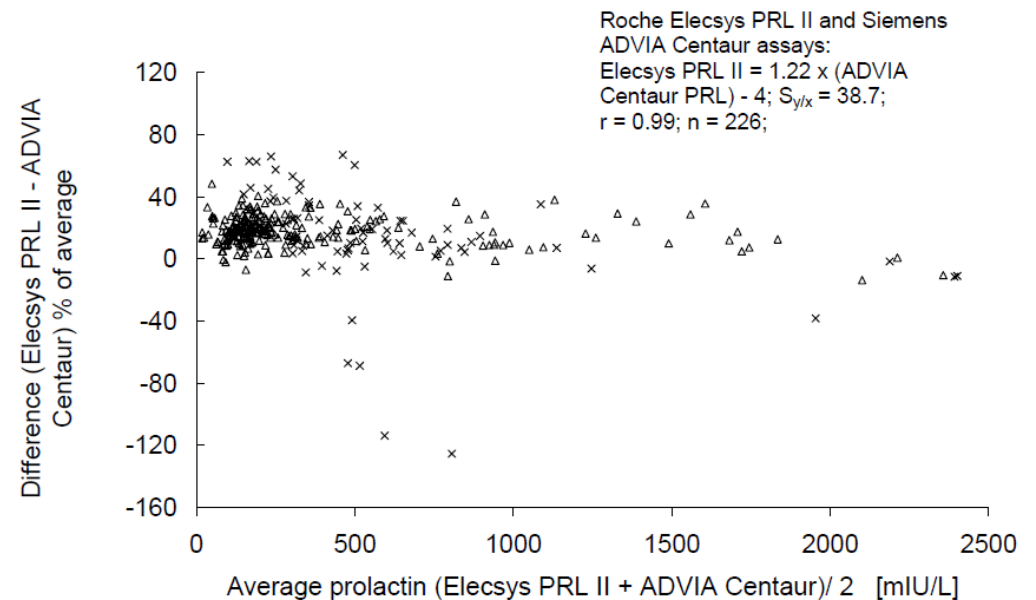
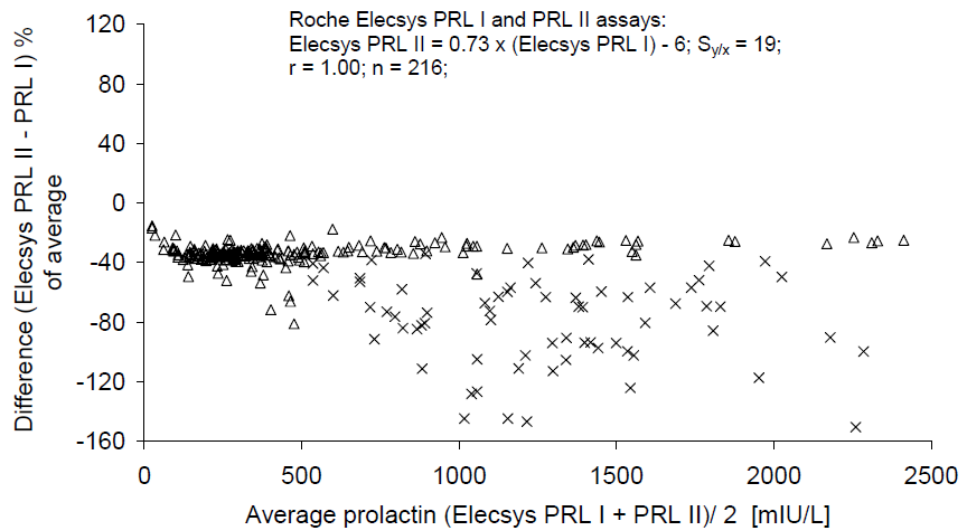
A ruthenylated, monoclonal prolactin-specific antibody and streptavidin-coated microparticles are added to the reaction mixture a sandwich complex is formed and binds to the solid phase via biotin-streptavidin interactions.

### Measurement:

The reaction mixture is transferred to a measuring cell and the microparticles are magnetically captured onto the surface of an electrode; unbound sample is washed away before a chemiluminescent reaction is induced by applying a voltage to the electrode. Chemiluminescence is measured by a photomultiplier and the concentration of prolactin within the sample is calculated using a calibration curve.

# UZ Leuven

- Fahie-Wilson 2007:
  - Evaluatie Prolactin II assay
    - Ten opzichte van Prolactin I assay
    - Ten opzichte van andere immunoassays, o.a. Advia Centaur (Siemens)
  - N = 216 voor vergelijking met Prolactin I assay
  - N = 226 voor vergelijking met Advia Centaur
  - MacroPRL stalen (x) obv PRL recovery <60% na PEG, gemeten met Prolactin I assay



# UZ Leuven

- PRL
  - E-module van Cobas (Roche)
  - Continu aangeboden (7/7, 24/24)
  - Referentiewaarden (bijsluiter):
    - Vrouw: <29,0 µg/L
    - Man: <18,0 µg/L
- Screening naar macroPRL:
  - Op alle verhoogde waarden (uitz >470 µg/L)
  - PEG-precipitatie
    - PEG-oplossing wordt wekelijks bereid
    - Continu opgezet, tijdens werkdag (niet in batch)
  - Interpretatie:
    - Recovery na PEG-precipitatie < 40%: suggestief voor macro-prolactinemie
    - Recovery na PEG-precipitatie > 60%: geen macro-prolactinemie
    - Recovery na PEG-precipitatie 40-60%: grijze zone (macro-prolactinemie mogelijk)

## Reproductieve endocrinologie

25-02-2016 08:00 - bloed

Prolactine

34.9

µg/L

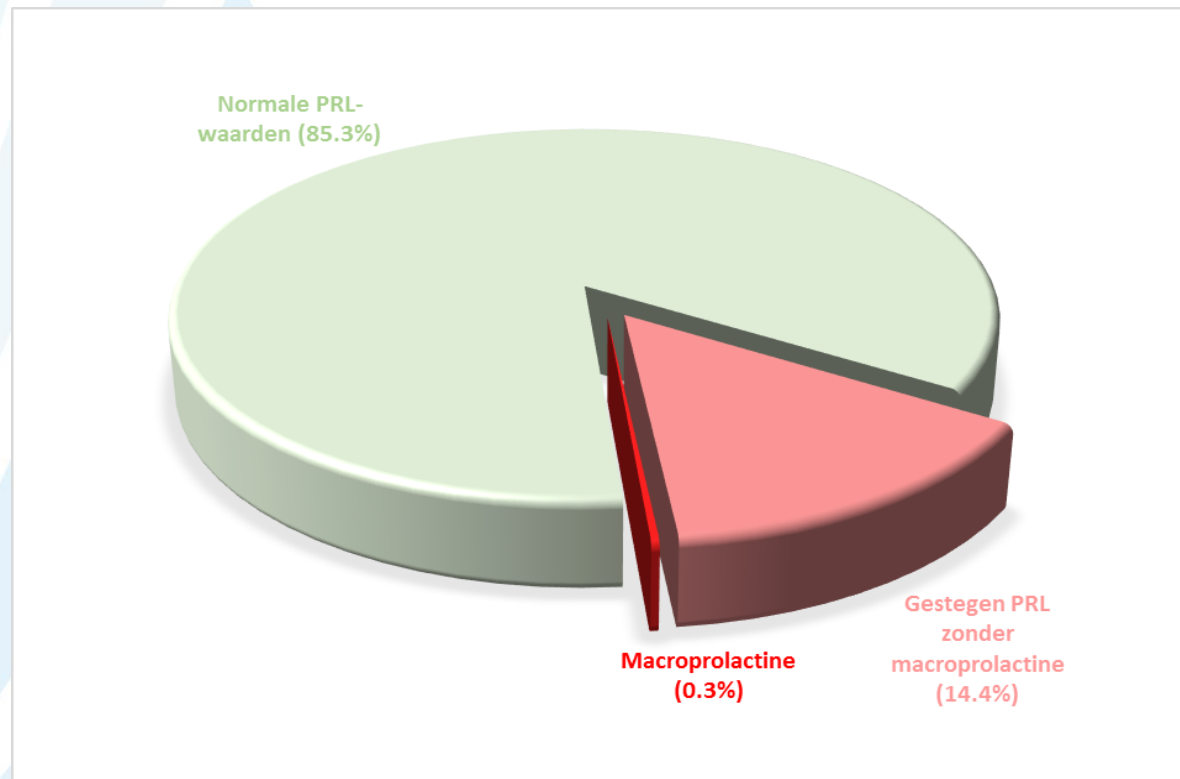
2.0 - 29.0

Screening macroprolactine

Commentaar: Recovery na PEG precipitatie < 40 %: suggestief voor macro-prolactinemie

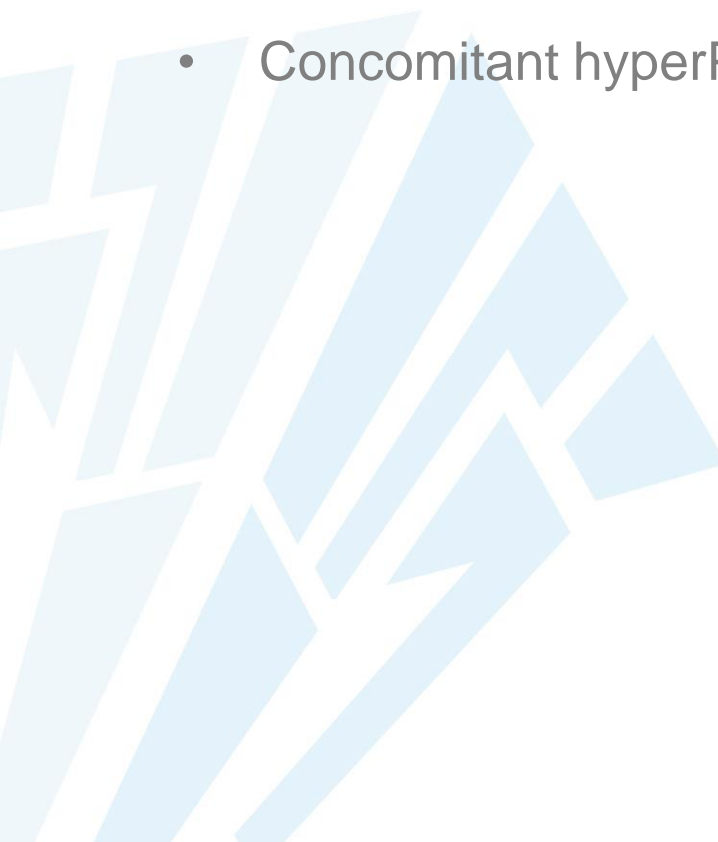
# UZ Leuven

- Prevalentie:
  - Van 18/09/2014 tot 01/01/2017 (27 maanden):  
9735 PRL-analyses
    - 1433 hyperPRL
      - 1396 PEG-precipitatie
        - 27 Recovery <40%
        - 32 Recovery 40-60%



**1,9%** van stalen  
gescreend voor  
macroPRL is positief

# Evaluatie huidige praktijk

- Methode voor detectie van macroPRL
    1. Reactiviteit van immunoassay kennen:
    2. Screeningsmethode:
    3. Screeningsgrens:
    4. Kosten-baten?
  - Concomitant hyperPRL en macroPRL
- 



# Evaluatie huidige praktijk

- Methode voor detectie van macroPRL
  1. Reactiviteit van immunoassay kennen:  
Immunoassay van Roche was gekend als hoog reactief voor macroPRL, maar 2<sup>de</sup> generatie blijkt laag reactief te zijn
  2. Screeningsmethode:
  3. Screeningsgrens:
  4. Kosten-baten?
- Concomitant hyperPRL en macroPRL

# Evaluatie huidige praktijk

- Methode voor detectie van macroPRL
  1. Reactiviteit van immunoassay kennen:  
Immunoassay van Roche was gekend als hoog reactief voor macroPRL, maar 2<sup>de</sup> generatie blijkt laag reactief te zijn
  2. Screeningsmethode:  
PEG-precipitatie: meest praktisch en goedkoop alternatief voor GFC  
Cave: ook monomeer PRL kan neerslaan met PEG (tot 25%)
  3. Screeningsgrens:
  4. Kosten-baten?
- Concomitant hyperPRL en macroPRL

# Evaluatie huidige praktijk

- Methode voor detectie van macroPRL
  1. Reactiviteit van immunoassay kennen:

Immunoassay van Roche was gekend als hoog reactief voor macroPRL, maar 2<sup>de</sup> generatie blijkt laag reactief te zijn
  2. Screeningsmethode:

PEG-precipitatie: meest praktisch en goedkoop alternatief voor GFC

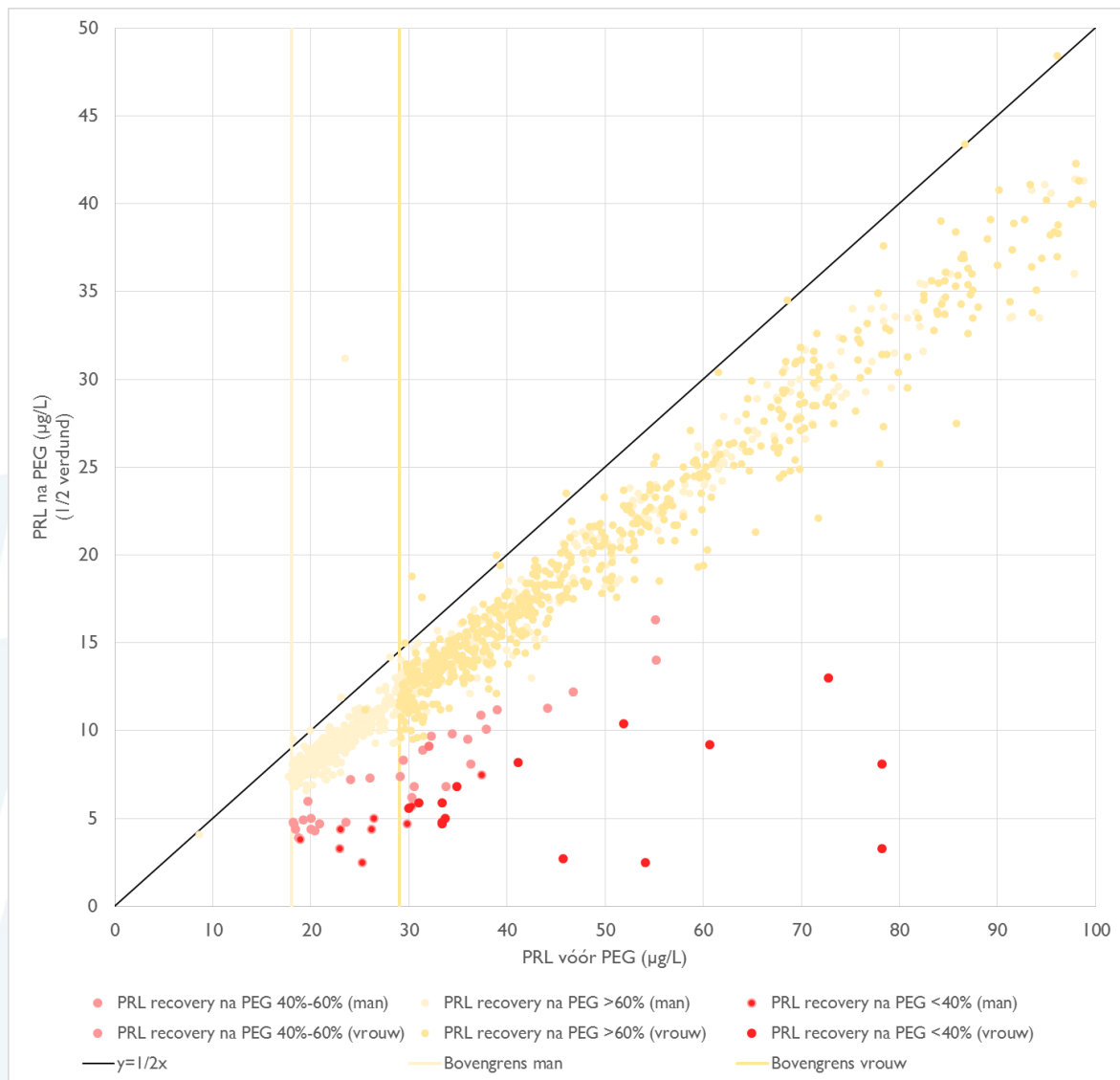
Cave: ook monomeer PRL kan neerslaan met PEG (tot 25%)
  3. Screeningsgrens:

Momenteel worden alle stalen hoger dan de bovengrens gecontroleerd, terwijl veel laboratoria een hogere screeningsgrens gebruiken.

In UZ Leuven is slechts 1,9% van de stalen die gescreend worden, positief voor macroPRL.

    - Enkel op aanvraag?
    - Invoeren van screeningsgrens?
  4. Kosten-baten?
- Concomitant hyperPRL en macroPRL

# Invoeren van screeningsgrens?



- Stel screeningsgrens >50 µg/L:

	Huidige grens			Grens >50 µg/L		
	Aantal	% totaal	% parent	Aantal	% totaal	% parent
<b>Aantal PRL-analyses</b>	9735			9735		
<b>Aantal PEG-precipitaties</b>	1396	14.3%	14.3%	545	5.6%	5.6%
<b>&gt;60%</b>	1337	13.7%	95.8%	533	5.5%	97.8%
<b>PRL Recovery 40%-60%</b>	32	0.3%	2.3%	3	0.0%	0.6%
<b>&lt;40%</b>	27	0.3%	1.9%	9	0.1%	1.7%

# Invoeren van screeningsgrens?

- Weinig/geen literatuur:
  - Aanbeveling om iedereen te screenen, maar niet vanaf welke waarde:

of macroprolactin.<sup>23</sup> The distinction between true hyperprolactinaemia and macroprolactinaemia cannot reliably be made on the basis of clinical presentation alone. As a consequence, **screening for macroprolactin** must be included in the routine investigation of **all hyperprolactinaemic patients**. Diagnostic companies should be encouraged to develop PRL assays capable of accurately and specifically
  - In veel studies vaak >700 mIU/L (> 32,9 µg/L) als grens
    - Gebaseerd op oude immunoassay (Delfia), wat toen de bovengrens was
    - Mag niet zomaar overgenomen worden bij andere immunoassays
- Vanaf welke waarde klinisch relevant?

Wordt er al klinisch ingegrepen bij een milde PRL-toename?

  - In overleg met clinici

# Evaluatie huidige praktijk

- Methode voor detectie van macroPRL
  1. Reactiviteit van immunoassay kennen:

Immunoassay van Roche was gekend als hoog reactief voor macroPRL, maar 2<sup>de</sup> generatie blijkt laag reactief te zijn
  2. Screeningsmethode:

PEG-precipitatie: meest praktisch en goedkoop alternatief voor GFC

Cave: ook monomeer PRL kan neerslaan met PEG (tot 25%)
  3. Screeningsgrens:

Momenteel worden alle stalen hoger dan de bovengrens gecontroleerd, terwijl veel laboratoria een hogere screeningsgrens gebruiken.

In UZ Leuven is slechts 1,9% van de stalen die gescreend worden, positief voor macroPRL.

    - Enkel op aanvraag?
    - Invoeren van screeningsgrens?
  4. Kosten-baten?
- Concomitant hyperPRL en macroPRL

# Kosten-baten

- Tussen 9/2014 en 1/2017 waren er in UZ Leuven 1396 analyses voor PEG-precipitatie
  - Ongeveer 620 PEG-precipitaties/jaar
  - 1,9% met macroPRL (= 12/jaar) + 2,3% mogelijk met macroPRL (= 14/jaar)
- De kostprijs van een extra PRL-analyse: €1,0 - €3,6
  - Kost €620/jaar - €2234/jaar
- Kostprijs NMR hersenen: ongeveer €100
  - Kostprijs voor 26 NMR's: €2600/jaar

Zelfs voordelig in setting met lage prevalentie!

# Evaluatie huidige praktijk

- Methode voor detectie van macroPRL
  1. Reactiviteit van immunoassay kennen:

Immunoassay van Roche was gekend als hoog reactief voor macroPRL, maar 2<sup>de</sup> generatie blijkt laag reactief te zijn
  2. Screeningsmethode:

PEG-precipitatie: meest praktisch en goedkoop alternatief voor GFC

Cave: ook monomeer PRL kan neerslaan met PEG (tot 25%)
  3. Screeningsgrens:

Momenteel worden alle stalen hoger dan de bovengrens gecontroleerd, terwijl veel laboratoria een hogere screeningsgrens gebruiken.

In UZ Leuven is slechts 1,9% van de stalen die gescreend worden, positief voor macroPRL.

    - Enkel op aanvraag?
    - Invoeren van screeningsgrens?
  4. Kosten-baten?
- Concomitant hyperPRL en macroPRL



# Concomitant hyperPRL en macroPRL

- Invoeren van absolute referentiewaarden voor monomeer PRL
- Voorbeeld
  - Momenteel:

## Reproductieve endocrinologie

29-07-2016 09:41 - bloed

Prolactine

Screening macroprolactine

331.2 µg/L

2.0 - 29.0

Commentaar: Recovery na PEG precipitatie < 40 %: suggestief voor macroprolactinemie

- Toevoegen:  
“PRL na PEG-precipitatie: 110,2 µg/L”

→ HyperPRL, ondanks aanwezigheid van macroPRL!

# To Do

1. Overleg met de clinici (endocrinologen) over het instellen van een screeningsgrens, bijvoorbeeld  $>50$   $\mu\text{g}/\text{L}$ . Houdt het gevaar in om een macroprolactine te miskennen bij een milde hyperprolactinemie?
2. Overleg met de clinici (endocrinologen) over het rapporteren van een absolute waarde voor monomeer prolactine (na PEG-precipitatie), zodat het samen voorkomen van macroprolactinemie én hyperprolactinemie niet gemist wordt.

# Besluit

- MacroPRL blijft belangrijke confounder van hyperPRL!
- Veel variatie in aanpak tussen verschillende laboratoria
- Screening naar macroPRL is zeer variabel (~verschil in prevalenties)
  - Afhankelijk van immunoassay
  - Afhankelijk van screeningsgrens
  - Afhankelijk van screeningsmethode
  - Afhankelijk van beoordelingsgrens
- PEG-precipitatie blijft het goedkoopste en meest praktisch alternatief voor de gouden standaard, GFC
- Prolactin II assay (Roche) is laag gevoelig voor macroPRL
  - In UZ Leuven slechts 1,9% macroPRL bij alle gestegen PRL
- Concomitant hyperPRL + macroPRL is belangrijk te benoemen

# Vragen?

