

# **S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom**

Version 1.0 - Februar 2022  
AWMF-Registernummer: 018/035OL

**Leitlinie (Langversion)**

<b>1.</b>	<b>Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>6</b>
1.1.	Herausgeber .....	6
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en) .....	6
1.3.	Finanzierung der Leitlinie .....	6
1.4.	Kontakt.....	6
1.5.	Zitierweise .....	6
1.6.	Besonderer Hinweis .....	7
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie .....	7
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....	8
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	9
1.9.1.	Beteiligte Organisationen und Personen .....	9
1.9.2.	Patientenbeteiligung .....	14
1.9.3.	Methodische Begleitung .....	14
1.10.	Abkürzungsverzeichnis .....	15
<b>2.</b>	<b>Einführung .....</b>	<b>23</b>
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	23
2.1.1.	Adressaten .....	23
2.1.2.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	23
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	23
2.2.1.	Schema der Evidenzgraduierung .....	24
2.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung .....	25
2.2.3.	Statements .....	26
2.2.4.	Expertenkonsens (EK) .....	26
2.2.5.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	26
<b>3.</b>	<b>Ziele der Leitlinie .....</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>Epidemiologie.....</b>	<b>30</b>
<b>5.</b>	<b>Versorgungsstrukturen .....</b>	<b>33</b>
<b>6.</b>	<b>Klassifikation und Stadieneinteilung.....</b>	<b>39</b>

6.1.	Allgemeines zur Klassifikation .....	39
6.2.	Indikationsstellung beim Verdacht auf ein Multiples Myelom .....	41
6.2.1.	Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung .....	42
<b>7.</b>	<b>Untersuchungsverfahren zur Diagnosesicherung .....</b>	<b>44</b>
7.1.	Anamnese und körperliche Untersuchung .....	44
7.1.1.	Bewertung des Allgemeinzustandes und der körperlichen Aktivität .....	45
7.2.	Klinische Chemie und Immunserologie .....	47
7.3.	Blutbild .....	51
7.4.	Histopathologie und Zytologie .....	52
7.5.	Zytogenetik .....	56
7.6.	Molekulargenetik .....	58
7.7.	Mutationsanalysen .....	58
7.7.1.	Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie .....	59
7.8.	Bildgebende Verfahren .....	61
7.8.1.	Einführung .....	61
7.8.1.1.	Kennzeichen myelomtypischer Läsionen in CT, MRT und PET .....	61
7.8.1.2.	Kennzeichen des Ansprechens oder einer Progression in CT, MRT und PET .....	62
7.8.2.	Einsatz im Verlauf der Erkrankung .....	64
7.8.2.1.	Diagnosestellung und Staging .....	64
7.8.2.2.	Einschätzung der Krankheitsprognose .....	67
7.8.2.3.	Verlaufsbeobachtung asymptomatischer Stadien und von Patienten in Remission .....	69
7.8.2.4.	Beurteilung des Therapieansprechens .....	72
7.8.2.5.	Bildgebung im Rezidiv und in der Progression .....	74
7.8.2.6.	Beurteilung einer minimalen Resterkrankung (minimal residual Disease, MRD) .....	75
7.8.3.	Diagnostische Verfahren .....	76
7.8.3.1.	CT .....	76
7.8.3.1.1.	Anforderungen an die Durchführung .....	76
7.8.3.1.2.	Befundung und Interpretation .....	78
7.8.3.2.	MRT .....	79
7.8.3.2.1.	Anforderungen an die Durchführung .....	79
7.8.3.2.2.	Befundung und Interpretation .....	81
7.8.3.3.	PET/CT .....	83
7.8.3.3.1.	Anforderungen an die Durchführung .....	83
7.8.3.3.2.	Befundung und Interpretation .....	84
7.8.3.4.	Skelettszintigraphie .....	85

7.8.4.	Empfehlungen zur Befundung einer Ganzkörperbildgebung.....	86
<b>8.</b>	<b>Abschätzung des Therapieansprechens.....</b>	<b>89</b>
8.1.	Kriterien bei Wiederauftreten bzw. Zunahme der Erkrankungsaktivität.....	92
8.2.	Konsequenzen aus einer Zunahme der Krankheitsaktivität .....	94
8.3.	Konsequenzen aus dem Therapieansprechen auf die jeweilige Therapie .....	95
<b>9.</b>	<b>Verlaufsdagnostik.....</b>	<b>96</b>
9.1.	Zeitpunkt, Häufigkeit und Art der diagnostischen Maßnahmen zur Verlaufsdagnostik .....	96
9.2.	Stellenwert der MRD-Bestimmung .....	97
9.3.	Molekulare Messmethoden zur MRD-Bestimmung .....	99
9.4.	Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der minimalen Resterkrankung .....	99
<b>10.</b>	<b>Rezidivdiagnostik .....</b>	<b>101</b>
10.1.	Diagnostische Maßnahmen in der Rezidivdiagnostik .....	101
10.2.	Bildgebende Verfahren in der Rezidivdiagnostik.....	102
<b>11.</b>	<b>Alter und Komorbidität .....</b>	<b>103</b>
11.1.	Alter .....	103
11.2.	Komorbidität.....	104
<b>12.</b>	<b>Komplikationen .....</b>	<b>108</b>
12.1.	Stellenwert der Nephrologie / Nierenbiopsie.....	108
12.1.1.	Allgemeine Empfehlungen zum Patientenmanagement bei renaler Beteiligung .....	110
12.1.2.	Besondere Aspekte bei Patienten mit Cast Nephropathie .....	113
12.1.3.	Besondere Aspekte bei Patienten mit AL-Amyloidose .....	115
12.1.4.	Aspekte der Nachsorge von Patienten mit chronischer Nierenschädigung bei multiplem Myelom.....	115
12.2.	Ossäre Komplikationen .....	118
<b>13.</b>	<b>Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie .....</b>	<b>121</b>
13.1.	Indikation zur Therapie .....	121

13.2.	Auswahl der Therapieintensität .....	125
13.3.	Indikation zur Strahlentherapie.....	128
13.3.1.	Behandlung solitärer Plasmozytome .....	128
13.3.2.	Multipler Befall.....	132
13.4.	Therapiefortführung nach Erreichen eines Ansprechens .....	134
13.5.	Induktionstherapie .....	143
13.6.	Erhaltungstherapie .....	159
<b>14.</b>	<b>Wahl der Rezidivtherapie .....</b>	<b>164</b>
14.1.	Definition.....	164
14.1.1.	Definition Rezidiv .....	164
14.2.	Indikation zur Therapie im Rezidiv .....	165
14.3.	Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv) .....	167
14.4.	Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv .....	185
<b>15.</b>	<b>Supportivtherapie, Psychoonkologie und Palliativmedizin .....</b>	<b>188</b>
15.1.	Supportivtherapie.....	188
15.1.1.	Antiresorptive Therapie.....	188
15.1.2.	Infektionsprophylaxe .....	194
15.1.3.	Thromboembolieprophylaxe .....	197
15.1.4.	Anämie.....	199
15.1.5.	Diarrhoe (spezifisch).....	199
15.2.	Schmerztherapie (unabhängig vom Krankheitsstadium) .....	200
15.3.	Psychoonkologie .....	202
15.3.1.	Definition und Grundprinzipien.....	203
15.3.2.	Patientenbedürfnisse und Versorgungsangebot.....	204
15.3.3.	Distress Screening/Diagnostik .....	205
15.3.4.	Psychoonkologische Weiterbehandlung .....	205
15.4.	Palliativmedizin.....	206
15.4.1.	Begriffsdefinitionen .....	206
15.4.2.	Palliativversorgung bei Patienten mit einem Multiplen Myelom.....	207
15.5.	Symptome, Probleme und Ressourcen .....	211
<b>16.</b>	<b>Rehabilitation .....</b>	<b>218</b>

<b>17. Survivorship .....</b>	<b>223</b>
17.1. Patientenbetreuung .....	223
17.2. Nachsorge in Abhängigkeit des Remissionsstatus .....	228
17.2.1. Nachsorge unabhängig vom Remissionsstand .....	228
17.2.2. Diagnostik im Rahmen der Nachsorge .....	228
17.3. Langzeitüberleben.....	228
17.4. Ansprechen & Remissionstatus .....	229
17.5. Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien .....	230
<b>18. Qualitätsindikatoren .....</b>	<b>231</b>
<b>19. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>232</b>
<b>20. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>232</b>
<b>21. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>234</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

## 1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)



## 1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Kuno-Fischer-Straße 80  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)  
[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nach-sorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>. (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

## 1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

**Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.**

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

### Gender-Disclaimer

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Leitlinie das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

## 1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte



Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

## 1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie zum multiplen Myelom. Neben der Langversion gibt es bzw. wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Patientenleitlinie (Laienversion)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/OL/leitlinien.html>)
- AWMF ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net))
- Guidelines International Network ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net))

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



## 1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 1.9.1. Beteiligte Organisationen und Personen

**Tabelle 1: Beteiligte Organisationen und Personen**

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dr. rer. medic. Bianca Senf Dipl. Psych. (1) Dirk Lang (2)
Arbeitsgemeinschaft Konferenz Onkologische Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Matthias Hellberg-Naegele (3)
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Dr. med. Mario Schubert (4) PD Dr. Reiner Caspari (5)
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	PD Dr. Robert Semrau (6)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO)	PD Dr. med. Karin Hohloch (7)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)	PD Dr. Sebastian Fetscher (8)
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen e.V. (BNHO)	Prof. Dr. Wolfgang Knauf (9) Dr. Georg Jacobs (10)
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAGKBT)	Prof. Dr. Dr.h.c. Nicolaus Kröger (11) Prof. Dr. Hermann Einsele (12)
Deutsche Gesellschaft für Geratrie e. V. (DGG)	PD. Dr. med. Valentin Goede (13)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)	Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (14) Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (15) Prof. Dr. med. Monika Engelhardt (16) PD Dr. Dr. Udo Holtick (17) Prof. Dr. Marc-Steffen Raab (18) Dr. Dr. Johannes Jung (19)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)	Prof. Dr. Anna Jauch (15) Dr. Lana Harder (20)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. Markus Munder (21)

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	PD Dr. Claas Philip Nähle (14)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Dr. Peter Eichhorn (22)
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)	PD Dr. Börge Schmidt (23)
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	Prof. Dr. Thomas Benzing (14)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. Thorsten Derlin (24) Prof. Dr. Constantin Lapa (25)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)	Prof. Dr. Torsten Kluba (26)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Steffen Simon (14) Dr. Christina Gerlach M.Sc. (27)
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)	Prof. Dr. med. Falko Fend (28) Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald (29)
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)	Heinrich Recken B. A. (30)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	PD Dr. Daniela Trog (31)
Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe (DLH)	Dr. Ulrike Holtkamp (32) Jan Lüneberg (33) Klaus-Werner Mahlfeld (33)
Deutsche Netzwerk für Versorgungsforschung	Dr. Walter Baumann (34)
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Stefan Delorme (35) Prof. Dr. Tim Weber (18)
Eingeladene Fachexperten (ohne Stimmrecht)	Dr. Matthias Weiß (16); Dr. Sandra Maria Dold (16); Dr. Giulia Graziani (16); Dr. Patrick Marschner (16); Heike Reinhardt (16); Veronika Riebl (16); Dr. Sophia Scheubeck (16); Dr. Maximilian Schinke (16); Katja Schoeller (16); Prof. Dr. Ralph Wäsch (16); Maximilian Holler (16); Dr. Christina Ramsenthaler (36); Prof. Dr. Katja Weisel (11); Dr. Marc-Andrea Bärtsch (15); Dr. Stefanie Huhn (15); Prof. Dr. Michael Hundemer (15); Dr. Lukas John (15); PD Dr.

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
	Katharina Kriegsmann (15); Dr. Elias K. Mai (15); Dr. Niels Weinhold (15); Dr. Bettina Beuthien-Baumann (35); Angela Aldin (14); PD Dr. Marco Herling (14); Vanessa Piechotta (14); Dr. Linus Alexander Völker (14); Prof. Dr. Jens Hillengaß (37); Prof. Dr. Stefan Knop (38); PD Dr. Maximilian Merz (39); PD Dr. Maximilian Merz (39)
<p>1: Universitätsklinikum Frankfurt am Main; 2: Universitätsklinikum Ulm Vertreter; 3: Universitätsspital Zürich; 4: Hamm Kliniken GmbH &amp; Co. KG; 5: Klinik Niederrhein Vertreter; 6: Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg; 7: Onkozentrums Hirslanden Zürich; 8: Sana Kliniken Lübeck; 9: selbstständig; 10: Praxis für Hämatologie und Onkologie, Jacobs Duas Zwick Vertreter; 11: Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf; 12: Universitätsklinikum Würzburg Vertreter; 13: St. Marien Hospital Köln; 14: Universitätsklinikum Köln; 15: Universitätsklinikum Heidelberg; 16: Universitätsklinikum Freiburg; 17: Universitätsklinikum Köln Vertreter; 18: Universitätsklinikum Heidelberg Vertreter; 19: Universitätsklinikum Freiburg Vertreter; 20: Institut für Tumorgenetik Nord Vertreter; 21: Universitätsmedizin Mainz; 22: Klinikum der Universität München; 23: Universitätsklinikum Essen; 24: Medizinische Hochschule Hannover; 25: Universitätsklinikum Augsburg Vertreter; 26: Städtisches Klinikum Dresden; 27: Universitätsmedizin Mainz, Universitätsklinikum Heidelberg Vertreter; 28: Universitätsklinikum Tübingen; 29: Universität Würzburg Vertreter; 30: Hamburger Fern-Hochschule; 31: Lukaskrankenhaus Neuss; 32: DLH e.V.; 33: Ruhestand Vertreter; 34: Ruhestand; 35: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg; 36: Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Schweiz; Hull York Medical School, Vereinigtes Königreich; King's College London, Vereinigtes Königreich; 37: Roswell Park Comprehensive Cancer Center; 38: Universitätsklinikum Würzburg; 39: Universitätsklinikum Heidelberg, ;Universitätsklinikum Leipzig</p>	

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren die beiden Studiengruppen aus Deutschland die German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) unter der Leitung von Herrn Professor Hartmut Goldschmidt und die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) unter der Leitung von Herrn Professor Hermann Einsele beteiligt.

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zudem zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrus Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt. Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angeschrieben:

- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
- Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEBM)
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
- Diese haben jedoch auf Anfrage erklärt, sich nicht an dem Erstellungsprozess der Leitlinie zu beteiligen.

**Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder**

<b>Arbeitsgruppe</b>	<b>Mitglieder der Arbeitsgruppe</b>
Arbeitsgruppe 1: Ziele der Leitlinie	<b>Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid</b>
Arbeitsgruppe 2: Epidemiologie	<b>Leitung: PD Dr. Börge Schmidt</b> Angela Aldin PD Dr. Sebastian Fetscher Vanessa Piechotta
Arbeitsgruppe 3: Versorgungsstrukturen	<b>Leitung: Dr. Walter Baumann</b> Prof. Dr. Wolfgang Knauf
Arbeitsgruppe 4: Diagnostik, Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung	<b>Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid</b> Dr. Bettina Beuthien-Baumann Prof. Dr. Stefan Delorme Prof. Dr. Thorsten Derlin Dr. Peter Eichhorn Prof. Dr. med. Falko Fend Dr. Lana Harder PD Dr. Marco Herling Prof. Dr. Jens Hillengaß Dr. Stefanie Huhn Prof. Dr. Michael Hundemer Prof. Dr. Anna Jauch PD Dr. Katharina Kriegsmann Prof. Dr. Constantin Lapa PD Dr. Maximilian Merz Prof. Dr. Marc-Steffen Raab PD Dr. Daniela Trog Prof. Dr. Tim Weber Dr. Niels Weinhold
Arbeitsgruppe 5: Alter und Komorbidität	<b>Leitung: Prof. Dr. med. Monika Engelhardt, PD. Dr. med. Valentin Goede</b> Dr. Sandra Maria Dold PD Dr. med. Karin Hohloch Maximilian Holler Prof. Dr. Wolfgang Knauf Heike Reinhardt Dr. Sophia Scheubeck Katja Schoeller
Arbeitsgruppe 6: Komplikationen	<b>Leitung: PD Dr. Robert Semrau</b> Prof. Dr. Thomas Benzing PD Dr. Sebastian Fetscher Prof. Dr. Torsten Kluba PD Dr. Claas Philip Nähle Dr. Linus Alexander Völker Prof. Dr. Katja Weisel

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Arbeitsgruppe 7: Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie	<b>Leitung: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt</b> Dr. Marc-Andrea Bärtsch PD Dr. Sebastian Fetscher Matthias Hellberg-Naegele Dr. Lukas John Prof. Dr. Dr.h.c. Nicolaus Kröger Dr. Elias K. Mai Prof. Dr. Markus Munder PD Dr. Robert Semrau PD Dr. Daniela Trog
Arbeitsgruppe 8: Wahl der Rezidivtherapie	<b>Leitung: Prof. Dr. med. Monika Engelhardt</b> Prof. Dr. Hermann Einsele PD Dr. Sebastian Fetscher Dr. Giulia Graziani Matthias Hellberg-Naegele PD Dr. Dr. Udo Holtick Dr. Ulrike Holtkamp Dr. Dr. Johannes Jung Prof. Dr. Wolfgang Knauf Prof. Dr. Markus Munder Heike Reinhardt Veronika Riebl Prof. Dr. Ralph Wäsch
Arbeitsgruppe 9: Rehabilitation	<b>Leitung: Dr. med. Mario Schubert</b> PD Dr. Reiner Caspari Heinrich Recken B. A.
Arbeitsgruppe 10: Supportivtherapie, Psychoonkologie und Palliativmedizin	<b>Leitung: Prof. Dr. Steffen Simon</b> PD Dr. Sebastian Fetscher Dr. Christina Gerlach M.Sc. Matthias Hellberg-Naegele PD Dr. med. Karin Hohloch Dirk Lang Dr. Christina Ramsenthaler Heinrich Recken B. A. Dr. rer. medic. Bianca Senf Dipl. Psych.
Arbeitsgruppe 11: Zeitplan von Verlaufskontrollen (Survivorship)	<b>Leitung: Prof. Dr. med. Monika Engelhardt</b> Dr. Walter Baumann Prof. Dr. Stefan Delorme Prof. Dr. Thorsten Derlin Prof. Dr. med. Falko Fend Dr. Lana Harder Dr. Dr. Johannes Jung Dirk Lang Prof. Dr. Constantin Lapa Dr. Patrick Marschner

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid Dr. Maximilian Schinke PD Dr. Daniela Trog Prof. Dr. Ralph Wäsch Prof. Dr. Tim Weber Dr. Matthias Weiß

### 1.9.2. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einer Patientenvertreterin erstellt.

Frau Dr. Holtkamp war von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahm mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

### 1.9.3. Methodische Begleitung

1. Arbeitsgruppe Evidence-based Oncology (Prof. Dr. Nicole Skoetz, Vanessa Piechotta, Benjamin Scheckel, Ina Monsef)
2. Leitlinienprogramm Onkologie:
  - Dr. med. Markus Follmann, MPH MSc, Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer; Office des Leitlinienprogramms Onkologie c/o Deutsche Krebsgesellschaft.
  - Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
3. Durch externe Auftragnehmer:
  - PD Dr. Simone Wesselmann, MBA; Dr. Johannes Rückher - Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

## 1.10. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
18-FDG	18-Fluordesoxyglucose
AAPV	Allgemeine Ambulante Palliativversorgung
ACR	Albumine Creatinine Ratio
ADC-Parameterkarten	Apparent Diffusion Coefficient-Parameterkarten
ADL	Activities of Daily Living
AE	Adverse Events
AGIHO	Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie
AH-Amyloidose	Schwerketten-Amyloidose
AHB	Anschlussrehabilitation
AHL-Amyloidose	Heavy and light chain amyloidosis
AK	Antikoagulanz
AKI	Akutes Nierenversagen
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
APV	Amprenavir
AR	Außenrotation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ASS	Acetylsalicylsäure
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
Auto-TX	Auto-Transplantation
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
BWS	Bruswirbelsäule
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason



Abkürzung	Erläuterung
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCO	Cancer Care Ontario
CI	Konfidenzintervall
CipN	Chemotherapie-induzierte Poly-Neuropathie
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder
CR	Complete response
CR-Rate	Complete response rate
CRAB	Calcium, Renal insufficiency, Anaemia and Bone lesions
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CZE	Capillarzonenelektrophorese
D-VTd	Daratumumab, bortezomib, thalidomid, dexamethason
DFS	krankheitsfreies Überleben (disease-free survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DWI	Diffusion-weighted imaging
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
eCFR	Electronic Code of Federal Regulations

Abkürzung	Erläuterung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFNS	European Federation of Neurological Sciences
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EK	Expertenkonsens
EMN	European Myeloma Network
EMP	Extrameduläres Plasmozytom
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERA-EDTA	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodesoxyglukose
FDG-PET	Fluorodeoxyglukosepositronenemissionstomographie
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FISH	Floureszenz-in-situ Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
FLC	Freie Leichtketten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GK-CT	Ganzkörper-Computertomographie
GK-MRT	Ganzkörper-Kernspintomographie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GVHD	Graft versus host disease

Abkürzung	Erläuterung
Hb	Hämoglobin
HCV	Hepatitis-C-Virus
HD	High dose, Hochdosis
HIB	Haemophilus influenzae Typ b
HIV	Human Immundefizienz-Virus
HR	Hazard ratio
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IFM	Intergruppe Francophone du Myélome
iFOBT	immunologische fäkale Okkultbluttest
IG	immunoglobulin
IL	Interleukin
IMiD	Immunmodulierende Substanzen
IMWG	International Myeloma Working Group
IMWG-FI	IMWG-Frailty Index
IPOS	Integrierte Palliative care Outcome Skala
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
ISS	International Staging System
IU	internationale Einheiten
JACIE	Joined Accreditation Committee der ISCT (International Society for Cellular Therapy) und EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)
JÜR	Jahresüberlebensrate
KCD	Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Abkürzung	Erläuterung
KOF	Körperoberfläche
KPS	Karnofsky Performance Status
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Leichtkette
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
LWS	Lendenwirbelsäule
MGRS	Monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
MIDOS	Minimales Dokumentationssystem
MM	Multiples Myelom
MMR	Masern, Mumps, Röteln
MR	Minimales Ansprechen
MRD	Minimal residual disease
MRI (eng)	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
MY-RADS	Myeloma Response Assessment and Diagnosis System
nCR	nahezu komplette Remission
NDMM	Neudiagnostiziertes Multiples Myelom
NGF	Nerve-Growth-Factor
NGS	Next-Generation Sequencing
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk Metaanalyse

Abkürzung	Erläuterung
NMH	niedermolekulare Heparine
NSAID	nichtsteroidales Antirheumatikum
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Osteo-CT	Knochendichtemessung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PI	Proteasom Inhibitor
PNS	Peripheres Nervensystem
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen (Skin)
POEMS-Syndrom	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen (Skin)-Syndrom
PR	partial response
PROM	Patient-Reported Outcome Measurement
PZL	Plasmazelleukämie
QoE	Quality of Evidence
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
qPCR	quantitative PCR
R-ISS	revised international staging system
R-MCI	Revised Myeloma Comorbidity Index
RANKL	Receptor Activator of NF-Kappa-Beta-Ligand
REFS	Rehabilitation following lumbar fusion surgery
rFLC	free light chain ratio

Abkürzung	Erläuterung
RR	Risk ratio (relatives Risiko)
SAE	Serious Adverse Event
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
SAPV	Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung
SCR	stringent complete response
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SID	Secondary Immunodeficiency
SOP	Standard operating procedure
SP	Solitary Plasmozytom
SPE	serum protein electrophoresis
SPV	Spezialisierte Palliativversorgung
SRE	Skeletal related event, Skelett-bezogenes Ereignis
STIKO	ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institut
SUV	Standardized uptake value
SZT	Stammzelltransplantation
TEMPI-Syndrom	Telangiectasias, elevated erythropoietin and erythrocytosis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collection, and intrapulmonary shunting-Syndrome
TTP	Time To Progression
Tx	Transplantation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VGPR	Sehr gute partielle Remission
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
ZNS	Zentralnervensystem



## 2. Einführung

### 2.1. Geltungsbereich und Zweck

#### 2.1.1. Adressaten

Primäre Zielgruppe der Leitlinie sind Ärzte und Angehörige anderer Gesundheitsberufe, die Personen mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom behandeln oder sie im Rahmen der Nachsorge langfristig betreuen. Hier seien Onkologen, Hämatologen, Pathologen, Strahlentherapeuten, Radiologen, Nuklearmediziner, Radioonkologen, Psychoonkologen, Internisten und Pflegekräfte genannt. Der Anwendungsbereich für die Leitlinie gilt sowohl für den ambulanten als auch für den stationären Versorgungs- und Rehabilitationssektor.

Zielgruppe der Leitlinie sind auch erwachsene Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom, die direkt durch eine optimierte Versorgung profitieren werden, insbesondere jene Patienten, die außerhalb von klinischen Studien therapiert werden. Die Patientenleitlinie kann die Patienten außerdem bei einer partizipativen Entscheidungsfindung unterstützen.

Die nach aktueller wissenschaftlicher Erkenntnis erstellte Leitlinie soll auch Einfluss auf die Planung zukünftiger randomisierter klinischer Studien haben.

Die Empfehlungen dieser S3-Leitlinie dienen außerdem zur Information für:

- Ärztinnen und Ärzte der hausärztlichen Versorgung
- Niedergelassene und klinisch tätige Onkologen
- Pflegekräfte
- Organisationen der Patientenberatung
- Selbsthilfegruppen
- Gesundheitspolitische Entscheidungsträger
- Kostenträger
- Qualitätssicherungseinrichtungen

#### 2.1.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

[multiples-myelom@leitlinienprogramm-onkologie.de](mailto:multiples-myelom@leitlinienprogramm-onkologie.de)

### 2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.



## 2.2.1. Schema der Evidenzgraduierung

### Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der Evidenz erfolgte nach einem formalisierten Verfahren durch die Methodiker der Klinik 1 für Innere Medizin (Evidence-based Oncology) entsprechend den Kriterien der EbM. Die in den systematischen Suchrecherchen identifizierte Literatur wurde von methodisch tätigen Wissenschaftlern (Vanessa Piechotta, Benjamin Scheckel, Lisa Umlauff, Selin Altindis, Burcu Besiroglu) in Evidenztabelle extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten (Prof. Dr. Nicole Skoetz).

Die Resultate der Bewertung sind im Anhang in Form von Evidenztabelle zusammenfassend dargestellt und bieten die Diskussionsgrundlage zur internen Validität der Studienergebnisse im Hinblick auf die zu beantwortende Frage (siehe Leitlinienreport zur Leitlinie). Weiterhin wurde die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz nach dem GRADE-System angewendet, um die jeweils gesamte Evidenz, die einer spezifischen Empfehlung zugrunde lag, standardisiert und formalisiert zu bewerten.

Die Studien wurden zusammen mit den formal standardisierten Evidenztabelle als Evidenzgrundlage für die Empfehlungen den Experten der Arbeitsgruppen zur Verfügung gestellt.

### Bewertung des Vertrauens in die Evidenz gemäß GRADE

Die Bewertung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz erfolgte gemäß dem GRADE-Schema (Guyatt, Oxman et al. 2008). Dazu wurden zunächst die Endpunkte für die jeweilige Fragestellung bei dem Kick-Off Meeting der originären Leitlinie innerhalb der Leitliniengruppe priorisiert. In die Qualitätsbewertung der Evidenz gingen die als wichtig und patientenrelevant erachteten Endpunkte (sogenannte kritische Endpunkte) ein, für die jeweils das Vertrauen in die zugrundeliegende Evidenz mittels des GRADE-Systems ermittelt wird. Für therapeutische Fragestellungen sind diese Endpunkte insbesondere das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Lebensqualität, und akute oder Langzeitnebenwirkungen und die behandlungsbedingte Mortalität.

Zur Abwertung des Vertrauensgrades führten folgende Studien- oder Qualitätscharakteristika [1]:

- Ein nicht-randomisiertes Studiendesign [1]
- Ein potentiell hohes Verzerrungsrisiko des zugrundeliegenden Evidenzkörpers [2]
- Heterogenität oder Inkonsistenz eines Ergebnisparameters in den betrachteten Einzelstudien [3]
- Ein unpräzise geschätzter Effekt mit einem breiten Konfidenzintervall [4]
- Ein Ergebniswert der indirekt auf die Zielpopulation oder den untersuchten Ergebnisparameter zu übertragen ist [5]
- Ein Hinweis auf Publikationsbias [6]

Folgende Charakteristika führten zur Aufwertung der Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers (Schünemann 2013)

- Eine Dosis-Wirkungsbeziehung
- Ein sehr ausgeprägter Effekt
- Residuelles Confounding

**Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)**

Sicherheit in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Sicherheit	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Sicherheit	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Sicherheit	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Sicherheit	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

### 2.2.2. Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.1) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in [Tabelle 5](#) den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe 2.2.1) der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe [Tabelle 4](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
C	Empfehlung offen	kann

**Tabelle 5: Konsensstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	95-75% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

### 2.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

### 2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als Expertenkonsens ausgewiesen. Für diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt (die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexperten ausgewählt). Bei Empfehlungen, die auf einem Expertenkonsens basieren, werden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, um die Empfehlungsstärke und die Qualität der Evidenz darzustellen. Die Stärke der Empfehlung ergibt sich hier allein aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in [Tabelle 4](#).

### 2.2.5. Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden eingesetzt für die Projektkoordination, Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und -aufbereitung, anfallende Reisekosten und die Konsensuskonferenzen (Technik,

Moderatorenhonorare, Catering). Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. An dieser Stelle möchten wir allen Fachexperten für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

Interessenkonflikte aller an der Leitlinie Beteiligten (Koordinator, Mandatsträger, Steuergruppenmitglieder, Autoren) wurden schriftlich mittels des Formblattes der AWMF abgefragt (Version 2.5, Zugriff 21.03.2018) und dokumentiert und sind im Leitlinienreport tabellarisch, nach Maßgabe des AWMF-Regelwerks vollständig dargestellt. Der Umgang mit Interessenkonflikten wurde wie folgt festgelegt).

**Tabelle 6: Einstufung der Interessenkonflikte**

Tätigkeit	Betrag	Bewertung
Berater/Gutachtertätigkeit	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Wissenschaftlicher Beirat	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Honorar für Vorträge, honorierte Autorenschaft	Unabhängig vom Betrag	Niedrig
Forschungsvorhaben	Unabhängig vom Betrag	Moderat
Patente /Eigentümerinteressen	Unabhängig vom Betrag	Hoch

Die Interessenkonflikte wurden von zwei Vertreterinnen des Leitliniensekretariats (Prof. Dr. Nicole Skoetz, Vanessa Piechotta) zunächst auf thematischen Bezug zur Leitlinie gesichtet und gemäß den AWMF-Kriterien als keine, gering, moderat oder hoch bezüglich der individuellen Empfehlung eingestuft. Hiernach wurde die jeweilige Konsequenz nach dem Schema in [Tabelle 7](#) festgelegt.

**Tabelle 7: Konsequenz der Einstufung der Interessenkonflikte**

Einstufung des Interessenkonflikts	Konsequenz
Niedrig	Sollte keine leitende Funktion bezüglich des Themas übernehmen, ODER einen interessenkonfliktfreien Ko-AG-Leiter haben.
Moderat	Enthaltung zu Empfehlungen, die in Zusammenhang mit den Interessenkonflikten stehen.
Hoch	Ausschluss von der Diskussion zu Empfehlungen, die in Zusammenhang mit den Interessenkonflikten stehen.

Bei Interessenkonflikten der Mandatsträger wurde der thematische Bezug zur Leitlinie hergestellt und beispielsweise bei moderaten Interessenkonflikten (Mitglied im Advisory Board, Gutachtertätigkeit, Drittmittelaufnahme zur klinischen Forschung der diskutierten Substanz) eine Enthaltung bei der Abstimmung relevanter Empfehlungen beschlossen (siehe Leitlinienreport). Empfehlungen mit Enthaltungen wurden den Mandatsträgern vorab kommuniziert. Vorab wurde kommuniziert, dass sich die

Berechnung der Konsentierung und Konsensstärke ausschließlich auf die Stimmen ohne Enthaltungen bezieht.

### 3. Ziele der Leitlinie

**Prof. Dr. Dr. Christof Scheid**

Das multiple Myelom tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von 8/100.000 auf und zeigt eine steigende Tendenz. Da das durchschnittliche Erkrankungsalter bei über 70 Jahren liegt und der Anteil der älteren Menschen an der Gesamtbevölkerung steigt, ist mit weiter zunehmenden Zahlen zu rechnen.

Nachdem in den 90er Jahren mit der autologen Stammzelltransplantation erstmals eine wirksame Therapie für das multiple Myelom eingeführt wurde, hat sich die Behandlungssituation seit der Jahrtausendwende durchgreifend verändert. Immer neuere Medikamentengruppen wurden eingeführt und können in vielfältigen Kombinationen eingesetzt werden. Dabei ist heute eine Ansprechdauer von mehreren Jahren möglich und die Vielfalt der Optionen erlaubt es, immer mehr Therapielinien hintereinander zu verabreichen.

All dies erfordert aber eine sorgfältige Auswahl der Therapieoptionen in sinnvoller Sequenz, um ein möglichst langes Ansprechen zu erreichen, Organkomplikationen durch das multiple Myelom zu vermeiden und die Überlebenszeit zu verlängern.

Bei der Auswahl der Therapie müssen aber auch Patienteneigenschaften und -wünsche berücksichtigt werden. Das kalendarische Alter spielt dabei eine immer geringere Rolle, sondern die Fitness, Begleiterkrankungen und die Einstellung zur Intensität der Therapie stehen im Vordergrund. Ebenso muss beachtet werden, durch die meist über Monate bis Jahre verabreichten Therapien möglichst keine Akut- oder Spätkomplikationen zu verursachen, die dann die Lebensqualität, die durch eine erfolgreiche Kontrolle der Myelomerkrankung erreicht wurde, wieder verschlechtern kann.

Die besseren Behandlungsmöglichkeiten erhöhen auch die Anforderungen an die Diagnostik, welche dabei hilft durch eine frühzeitige Entdeckung einer behandlungsbedürftigen Neuerkrankung oder eines Rezidivs weitere Organkomplikationen durch das multiple Myelom zu vermeiden.

Neben der Vermeidung von Komplikationen ist es aber auch wichtig, ein optimales Management der bereits eingetretenen Beeinträchtigungen zu definieren, da sich neben einer effizienten Myelomtherapie auch hierdurch die Lebensqualität der Patienten entscheidend verbessern lässt. Beispielhaft seien hier die Strahlentherapie, Schmerztherapie, Physio- und Bewegungstherapie sowie die onkologische Rehabilitationsbehandlung genannt.

Ziel dieser Leitlinie soll daher sein, das aktuelle Wissen zu diesem sehr umfassenden Bereich zusammenzustellen und daraus Standards für die aktuelle Diagnostik und Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland abzuleiten.

## 4. Epidemiologie

PD Dr. Børge Schmidt, PD Dr. Sebastian Fetscher, M.Sc. Vanessa Piechotta, M. Sc. Angela Aldin

Das Multiple Myelom (ausgenommen der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), dem solitären Plasmoztom und dem Immunozytom) wird in Deutschland jährlich etwa bei 3.900 Männern und 3.000 Frauen diagnostiziert. Das entspricht in etwa 8 neuen Fällen je 100.000 Einwohnern pro Jahr (Stand: 2016) ([Robert Koch Institut 2019](#))

Nach Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms liegt die absolute 5-Jahres-Überlebensrate für Männer bei 41% und für Frauen bei 40%. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (d.h. unter Berücksichtigung der allgemeinen Sterblichkeit in der Bevölkerung) liegt für Männer bei 48% und für Frauen bei 45%. Im Vergleich liegt die relative 10-Jahres-Überlebensrate für Männer bei 31% bzw. für Frauen bei 30% ([Robert Koch Institut 2019](#)).

Die altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsraten sind über die letzten Jahre bis Jahrzehnte weitgehend konstant geblieben (Abbildung Neuerkrankungs- und Sterberaten). Die epidemiologischen Kennzahlen aus Deutschland sind mit denen aus Österreich ([STATISTIK AUSTRIA 2021](#)) und der Schweiz ([National Institute for Cancer Epidemiology and Registration 2021](#)) weitgehend vergleichbar.

Im letzten Jahrzehnt ist die absolute Zahl der Neuerkrankungen und Todesfälle durch die Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung leicht gestiegen\*:

Inzidenz:

- Männer: +2,8%/Jahr
- Frauen: +0,8%/Jahr

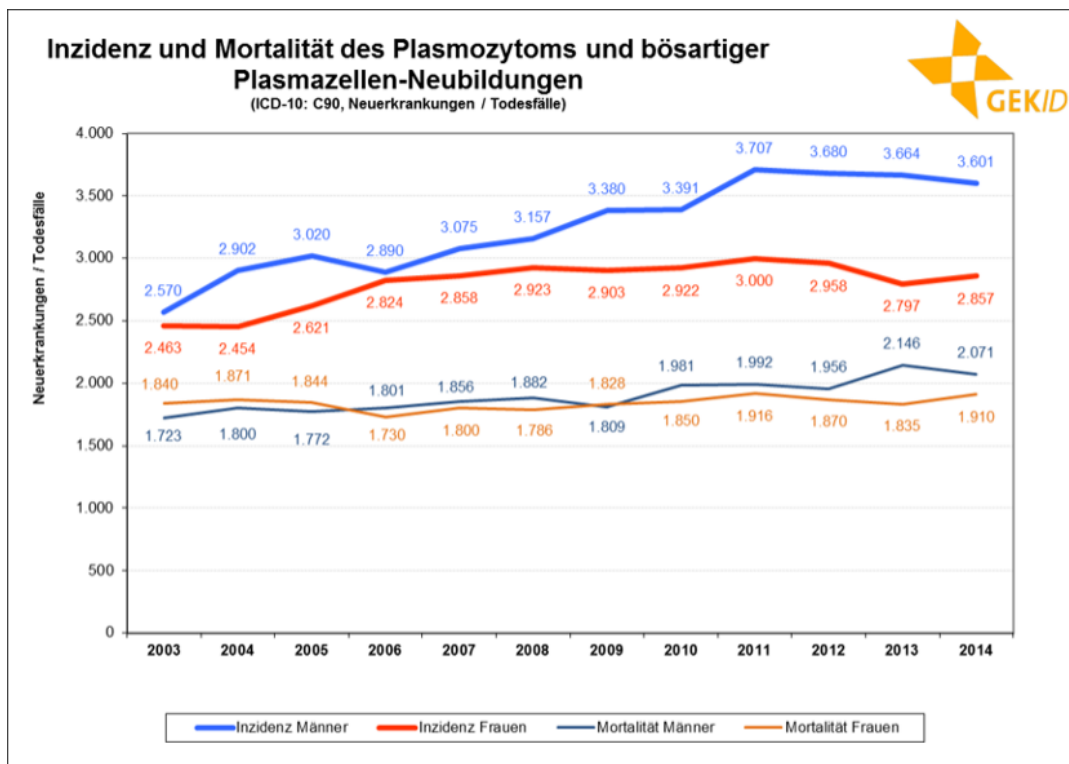
Mortalität:

- Männer: +1,9%/Jahr
- Frauen: 0,7%/Jahr

Siehe auch Abbildung [Abbildung 2](#).

---

\* Wörmann B., Driessen C, Einsele H, Goldschmidt, H, Günsilius E, Kortüm M, Kröger N, Ludwig H, Mügge LO, Naumann R, Pritzkuleit R, Röllig C, Scheid C, Taverna C, Weisel K, Weißinger F, *Multiple Myelom* DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, 2018., [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)



**Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung)**

Medianes Erkrankungsalter bei Diagnosestellung:

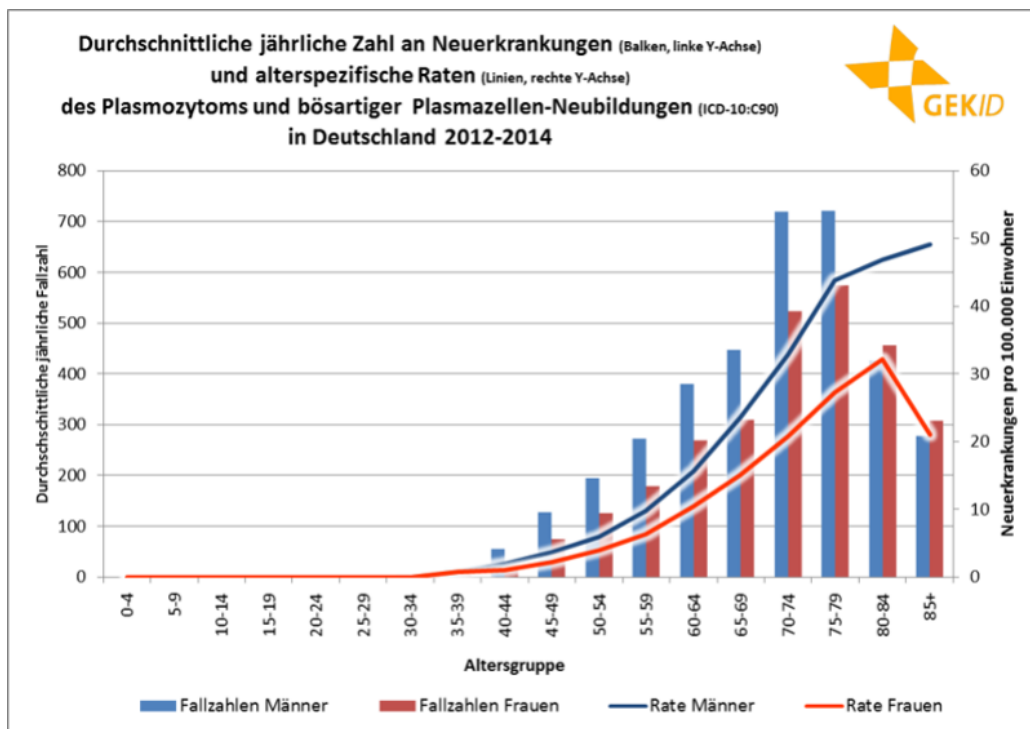
- Männer: 72 Jahre
- Frauen: 74 Jahre

Unter Betrachtung des medianen Erkrankungsalters für bösartige Erkrankungen insgesamt, liegt dies beim Myelom für Männer 2 Jahre und für Frauen 5 Jahre darüber. Das mediane Sterbealter liegt für Männer bei 76 und für Frauen bei 78 Jahren.

In der Altersgruppe der 70-79 Jährigen treten geschlechterunabhängig die häufigsten Neudiagnosen auf (Balken in [Abbildung 2](#)). Die höchsten Erkrankungsraten (Linie in [Abbildung 2](#)) sind bei Männern in der Altersgruppe der über 85 Jährigen und bei Frauen in der Altersgruppe 80-84 Jährigen zu verzeichnen ([Abbildung 2](#)). Über alle Altersgruppen hinweg, liegt die Inzidenzrate bei Männern über die der Frauen<sup>†</sup>.

<sup>†</sup> Wörmann B., Driessen C, Einsele H, Goldschmidt, H, Gonsilius E, Kortüm M, Kröger N, Ludwig H, Mügge LO, Naumann R, Pritzkuleit R, Röllig C, Scheid C, Taverna C, Weisel K, Weißinger F, *Multipl. Myelom* DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, 2018., [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)





**Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungszahlen (Balken, linke Y-Achse) und altersspezifische Erkrankungsraten (Linien, rechte Y-Achse) des Multiplen Myeloms in Deutschland (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswert**

Unter Berücksichtigung der derzeitigen Erkrankungshäufigkeit sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes kann, allein durch die Folgen des demografischen Wandels über die nächsten 25 Jahre, ein Inzidenzanstieg von voraussichtlich 30% je 8.500 Neuerkrankungsfällen bis zum Jahr 2040 berechnet werden<sup>‡</sup>.

<sup>‡</sup> Wörmann B., Driessen C, Einsele H, Goldschmidt, H, Gonsilius E, Kortüm M, Kröger N, Ludwig H, Mügge LO, Naumann R, Pritzkuleit R, Röllig C, Scheid C, Taverna C, Weisel K, Weißinger F, *Multiple Myelom* DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen, 2018., [www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

## 5. Versorgungsstrukturen

Dr. Walter Baumann, Prof Dr. Wolfgang Knauf

5.1	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Patientenführung <i>soll</i> in den Händen von erfahrenen Fachärzten für Hämatologie und Onkologie liegen, die die Behandlung im Rahmen eines spezialisierten, interdisziplinären Myelom-Netzwerks koordinieren.
	Starker Konsens
5.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Alle behandlungsbedürftigen Patienten <i>sollten</i> einem spezialisierten Tumorboard vorgestellt werden.
	Starker Konsens
5.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Ambulante und stationäre Versorgungseinrichtungen <i>sollten</i> zu einem zertifizierten Zentrum (gemäß DKG/DGHO) gehören.
	Starker Konsens
5.4	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Für das Aufklärungsgespräch <i>soll</i> genügend Zeit eingeplant werden. Auf die spezifische Situation des Patienten eingegangen werden.
	Starker Konsens
5.5	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Aufklärungsgespräche <i>sollen</i> auch im klinischen Verlauf, spätestens bei neuen Krankheitsaspekten, wiederholt angeboten werden.
	Starker Konsens
5.6	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Patienten und Angehörigen <i>soll</i> ein Schulungsangebot unterbreitet werden, um die wesentlichen Kenntnisse und Verhaltensregeln für die Erkrankung zu erwerben.
	Konsens

5.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe <i>sollte</i> angesprochen werden.
	Starker Konsens

## Hintergrund

### Allgemeines

Das Multiple Myelom ist eine bösartige Erkrankung, die bei den meisten Patienten zum Tode führt. Allerdings ist der Krankheitsverlauf in hohem Maße heterogen und u.U. schwer vorherzusagen. In vielen Fällen können heute längere Remissionen bzw. stabile Erkrankungen bei guter Lebensqualität herbeigeführt werden. Aus der Komplexität der Erkrankung und der Vielzahl der ggf. geeigneten Behandlungsoptionen ergeben sich die Anforderungen an das Versorgungsnetzwerk und die intensive Betreuung der Patienten.

### Organisation

Die Behandlung von Patienten mit Multiplen Myelom soll in den Händen von erfahrenen Fachärzten für Hämatologie und Onkologie liegen, die in ein breites Versorgungsnetzwerk eingebunden sind und die die vielfältigen interdisziplinären Leistungen, die im Krankheitsverlauf erforderlich werden, bereitstellen und koordinieren können. Dies gilt nicht nur für fortgeschrittene Erkrankungen, sondern auch für die lokal begrenzte Variante der Erkrankung (Plasmozytom) oder nichtsymptomatische Situationen ohne Therapiebedarf, die aber eine hohe Wahrscheinlichkeit einer späteren Progression mit sich bringen. Angesichts des je nach Krankheitsverlaufs hohen Therapiebedarfs u.a. in Bezug auf Hochdosis-Therapien, Stammzelltransplantationen, Komplikationen, Komorbiditäten usw. ist die enge Zusammenarbeit des behandelnden Facharztes mit darauf spezialisierten klinischen Einrichtungen unverzichtbar.

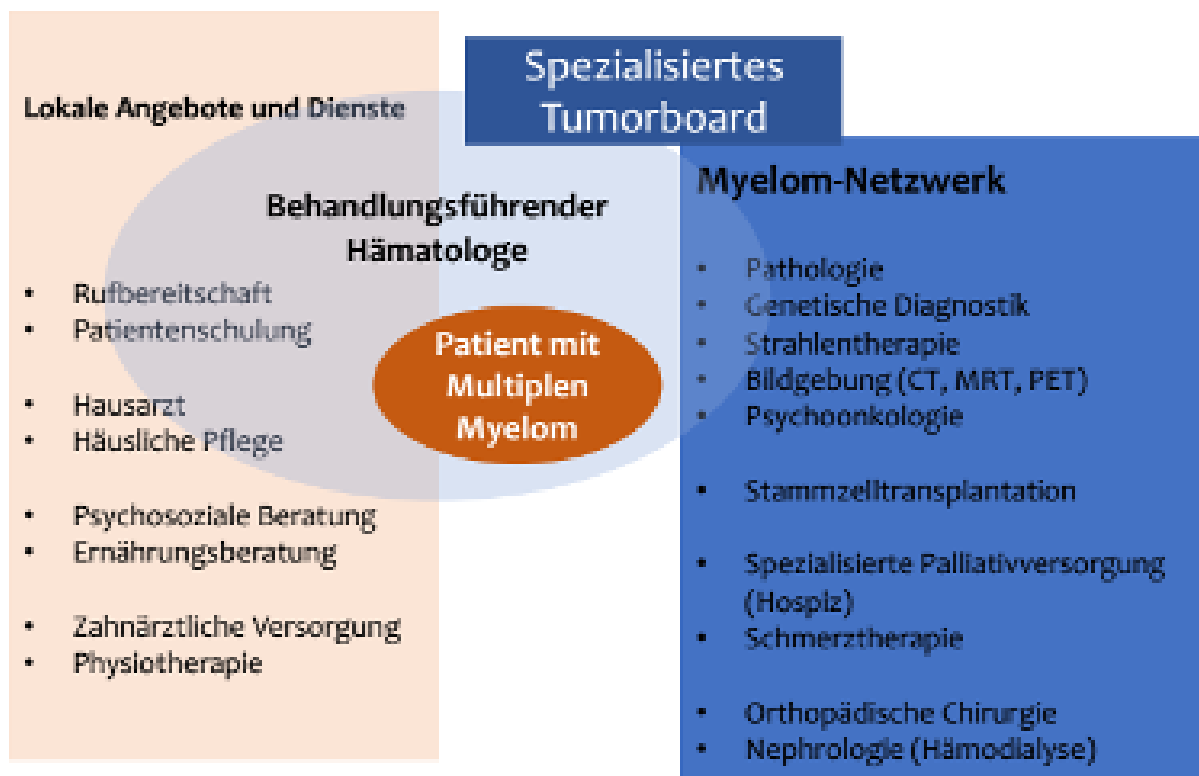
Es kann belegt werden, dass höhere Fallzahlen und gute Routineerfahrungen der behandelnden Einrichtung mit besseren Ergebnissen in der Myelomversorgung korrespondieren [7]. Es liegen aber keine Studien zur spezifischen Konfiguration eines lokalen oder regionalen Netzwerkes für die Myelom-Versorgung vor [8].

Es erscheint sinnvoll, in einem Myelom-Netzwerk vertraglich geregelte Kooperationsstrukturen und für wesentliche Versorgungsinhalte ausgearbeitete Abläufe (clinical pathways) vorzusehen.

Im Rahmen des interdisziplinären Versorgungsnetzwerkes sollen u.a. folgende Leistungsbereiche durch spezialisierte Kooperationspartner zur kurzfristigen Mitwirkung bereitstehen. Die räumliche Nähe dieser Angebote ist unverzichtbar:

- Pathologie (einschließlich spezialisierter genetischer Diagnostik)
- Stammzelltransplantation (autologe und allogene SZT, inkl. Spenderbetreuung)
- Strahlentherapie
- Bildgebung (CT, MRT, PET)
- Orthopädische Chirurgie
- Nephrologie (inklusive Hämodialyse)
- Psychoonkologie
- Schmerztherapie
- Spezialisierte Palliativversorgung / Hospiz

Neben der Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit Multiplem Myelom sollen der behandelnde Hämatologe sowie das Netzwerk die Voraussetzungen für eine Betreuung von immunsupprimierten Patienten und die Nachsorge nach Stammzelltransplantationen vorhalten. Ein interdisziplinär besetztes Tumorboard sollte zur Verfügung stehen, die notwendige Infrastruktur und Finanzierung sind jedoch vielerorts noch nicht gegeben. Darüber hinaus sollten Erfahrungen und Infrastruktur zu Durchführung von klinischen Studien im Bereich bestehen. Der behandlungsführende Hämatologe soll darüber hinaus eine regelmäßige Information des Hausarztes sicherstellen ebenso wie eine 24-stündige Rufbereitschaft, die Zusammenarbeit mit ambulanten Pflegediensten, mit Leistungsanbietern der Physiotherapie, der zahnärztlichen und kieferchirurgischen Versorgung sowie Angeboten der Ernährungs- und der psychosozialen Beratung.



**Abbildung 3: Spezialisiertes Tumorboard**

### Tumorboard

Im Falle eines Therapiebedarfs sollte in der Regel die Vorstellung des Patienten in einem auf hämatologische Neoplasien spezialisierten Tumorboard vorgesehen werden, um eine interdisziplinäre Abstimmung der Therapieoptionen sicherzustellen [10].

In dem Board sollten folgende Fachdisziplinen immer vertreten sein: Hämatologie, Onkologie, Diagnostische Radiologie, Strahlentherapie, Pathologie, Chirurgie, Orthopädie. Bei Bedarf sind weitere Fachdisziplinen hinzuziehen, wie z. B. Nephrologie, Kardiologie, Nuklearmedizin, Unfallchirurgie, Neurochirurgie, Psychoonkologie, Palliativmedizin u. a.

Das Tumorboard soll die Möglichkeit der Versorgung im Rahmen einer klinischen Studie prüfen, eine allogene SZT sollte ausschließlich im Rahmen einer Studie erwogen werden. Sofern eine Studiendurchführung an der jeweiligen Einrichtung nicht möglich

ist, soll dem Patienten die Überweisung zu einer geeigneten Einrichtung angeboten und ermöglicht werden.

### **Therapieort**

Die Behandlung von Patienten mit Multiplen Myelom wird zum überwiegenden Teil ambulant in der Praxis des niedergelassenen Facharztes für Hämatologie und Onkologie oder im Medizinischen Versorgungszentrum bzw. in der Institutsambulanz des Krankenhauses durchgeführt. Asymptomatische Patienten sollten in der Regel durch den niedergelassenen Facharzt eine intensive Überwachung (watch and wait) erhalten. Therapiebedürftige Patienten sollten durch Versorgungseinrichtungen betreut werden, die zu einem zertifizierten Zentrum gehören (Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie oder durch die Deutsche Krebsgesellschaft). Für die stationäre bzw. teilstationäre Durchführung von Stammzelltransplantationen bestehen besondere räumliche und sachliche Anforderungen auf der Grundlage der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Anwendung von Stammzellzubereitungen, den Erprobungsregelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur allogenen SZT [9] und der KRINKO zur Versorgung von immunsupprimierten Patienten [11]. Für die allogenen transplantierte Einrichtung ist eine Zertifizierung bzw. Akkreditierung nach internationalen Kriterien der europäischen Fachgesellschaft gemäß „Joint Accreditation Committee ISCT EBMT (JACIE)“ mit ihren sachlichen und personellen Anforderungen erforderlich [12].

### **Patientenaufklärung**

Die Aufklärung der Patienten soll die u.U. langwierigen und zermürbenden Abläufe bis zur Sicherung der Diagnose berücksichtigen und auf die Unsicherheiten von Patienten und Angehörigen eingehen. Aufgrund der wechselnden Therapiesituation muss die Aufklärung und Information des Patienten kontinuierlich erfolgen und die jeweiligen spezifischen Therapiemaßnahmen berücksichtigen. Aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes kommen der ausführlichen und sachgerechten Information über die biologischen Grundlagen, die Diagnostik, möglichen Therapieansätzen, die Wirkmechanismen der eingesetzten Medikamente und das Zusammenwirken der multimodalen Therapiemaßnahmen eine besondere Bedeutung zu. Studien belegen die hohe Priorität derartiger Information für Patienten [13]. Der Arzt sollte die unterschiedliche Aufnahmebereitschaft der Patienten für diese Informationen berücksichtigen und ggf. mehrere Termine vorsehen [15].

Die Aufklärung durch den Arzt soll umfassend, wahrheitsgemäß und vollständig sein, auf deren Verständlichkeit und Nachvollziehbarkeit (keine Fremdworte, absolute Risikoangaben) ist besonderer Wert zu legen. Zu den Inhalten der Aufklärung gehören insbesondere Therapieziele, therapeutische Optionen und Prognose der Erkrankung. Die voraussichtlichen Nebenwirkungen der möglichen Therapiemaßnahmen sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität und die familiäre Situation sind dabei zu erörtern.

Im persönlichen Gespräch mit dem erfahrenen Facharzt sollten die Grundlagen für eine vertrauensvolle und respektvolle Zusammenarbeit mit dem Patienten geschaffen werden, um auch über einen längeren Zeitraum hinweg Krisen und Belastungen wechselnder Krankheitssituationen zu bewältigen. Neben den konkreten Informationen über Untersuchungsergebnisse, Behandlungsverlauf und weitere Maßnahmen sollten frühzeitig bereits die grundsätzlich chronische Verlaufsform und der in der Regel inkurable Charakter der Erkrankung besprochen werden. Die individuelle somatische, psychische und soziale Situation, das Alter und die Komorbiditäten der Patienten sind im Rahmen der Gesprächsführung zu berücksichtigen. Ängste und Sorgen, spezifische Belastungen, Behandlungserwartungen und Präferenzen sollten vom Arzt direkt

angesprochen werden. Dazu gehören auch die Optionen der palliativen Versorgung (siehe [Kapitel 15.4](#)).

Der Patient soll dabei unterstützt werden, seine eigenen Fragen zu formulieren und die vielfältigen erhaltenen Informationen in Ruhe zu überdenken. Vertiefende Gespräche und ggf. weitere Informationsangebote von anderer Seite sind unverzichtbar. Patienten sollten grundsätzlich ermuntert werden, Vertrauenspersonen zu den Gesprächen hinzuzuziehen. Eine ergebnisoffene Patientenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung schließt ein, dass Patienten sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-Wissen-Wollen“ entscheiden können. Der Arzt sollte sicherstellen, dass Patienten bei wichtigen Therapieveränderungen alle wesentlichen Aspekte bedacht haben und die Therapieentscheidungen aus eigener Sicht mittragen können und wollen. Die Gefahr der Überlastung des Patienten durch die Vielfalt der Aspekte ist zu berücksichtigen. Auf die Möglichkeit des Einholens einer Zweitmeinung soll hingewiesen werden.

Für die Aufklärung und Beratung können auch geeignete Medien bzw. Entscheidungshilfen eingesetzt werden. Schriftliche Materialien verschiedener Stellen sowie von Selbsthilfeorganisationen können ausgehändigt bzw. Informationsquellen je nach persönlichen Fähigkeiten und Bedürfnissen vermittelt werden (z.B. Kompetenznetz Maligne Lymphome, Deutschen Leukämie- & Lymphom-Hilfe, Myeloma Foundation, Krebsinformationsdienst).

Die Aufklärung soll den jeweils besonderen Situationen und Krankheitsstadien Rechnung tragen. So bedürfen bei symptomloser Erkrankung die abwartende Überwachung der Erkrankung und die daraus resultierenden psychischen Belastungen der Aufmerksamkeit im ärztlichen Gespräch. Dabei ist wahrheitsgemäß und für den Patienten nachvollziehbar darüber aufzuklären, warum trotz Myelom-Diagnose eine umgehende therapeutische Maßnahme nicht immer nötig ist und sich die Prognose der Erkrankung deshalb nicht verschlechtert.

Ein vertrauensvolles Verhältnis zum behandlungsführenden Arzt ist auch erforderlich, um über spezifische Maßnahmen und den erhöhten Risiken z.B. einer autologen SZT zu informieren und der besonderen Vulnerabilität der Patienten in dieser Zeit Rechnung zu tragen. Zusätzlich sind besondere Aufklärungsmaßnahmen erforderlich, die sich u.a. auf Verhaltensregeln und Hygiene nach einer Transplantation beziehen. Schriftliche Einverständniserklärungen sind zu empfehlen.

Das ärztliche Gespräch soll sich auf vielfältige Fragen von Patienten mit Multiplen Myelom einstellen, einige Themen („was kann ich selbst tun“) wie Ernährung, Komplementär- und Alternativmedizin oder Sport sollten seitens des Arztes proaktiv angesprochen werden. Patienten mit dem Wunsch nach Sport und Bewegung sollten ggf. die Skelett-Risiken mit dem Orthopäden besprechen. Für eine generelle Empfehlung zu Sport und Bewegung bei Myelom-Erkrankungen fehlen bislang ausreichende Studiendaten [14].

### **Selbstmanagement der Erkrankung**

Es ist zu beachten, dass insbesondere im Falle einer symptomatischen Erkrankung und des Erfordernisses einer multimodalen Therapiestrategie eine ausreichende Kenntnis der Patienten und ihrer Angehörigen über die Art und Weise der Therapie, über deren Nebenwirkungen, Risiken und ggf. möglichen Begleitmaßnahmen gewährleistet ist. Die Befähigung der Patienten zur Mitwirkung an der Therapie und zu einer guten Bewältigung der Krankheitssituation kann von entscheidender Bedeutung für den Verlauf der Therapie sein. Die Therapieadhärenz des Patienten unter oraler Therapie

sollte regelmäßig überprüft werden. Schulungs- und Beratungsangebote durch andere spezialisierte Fachkräfte in Verbindung mit der ärztlichen Aufklärung zu Beginn und während der Therapie, die auf die persönliche Lebenssituation abgestellt sind, sind hilfreich und sollten bereitgestellt werden [16]. Der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe sollte angesprochen werden.

Patienten mit einer fortgeschrittenen Myelomerkrankung sind auf soziale Unterstützung durch Angehörige oder Freunde angewiesen. Im ärztlichen Gespräch sollten daher der Zustand und die Stabilität des persönlichen Unterstützungssystems ermittelt werden. Dabei sollte sichergestellt sein, dass im häuslichen Umfeld des Patienten eine ausreichende Kenntnis und Beachtung der Therapieanforderungen z.B. im Hinblick auf das Ernährungsregime oder die Reaktion bei Notfällen und Entgleisungen gewährleistet ist. Aufgrund des Unterstützungsbedarfs über längere Zeiträume hinweg ist eine kontinuierliche Beobachtung des Unterstützungssystems wichtig, insbesondere sollte geprüft werden, ob sich die (psychische) Belastungssituation der Angehörigen entscheidend verschlechtert.

## 6. Klassifikation und Stadieneinteilung

Dr. Marco Herling, Dr. Peter Eichhorn, Prof. Dr. Falko Fend, Prof. Dr. Anna Jauch, Dr. Lana Harder, Dr. Niels Weinhold, PD Dr. Katharina Kriegsmann, Prof. Dr. Michael Hundemer, Prof. Dr. Stefan Delorme, Prof. Dr. Thorsten Derlin, Prof. Dr. Tim Weber, PD Dr. Constantin Lapa, Dr. Bettina Beuthien-Baumann, Prof. Dr. Jens Hillengaß

### 6.1. Allgemeines zur Klassifikation

6.1	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Beim Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie <b>sollen</b> nicht nur ein Multiples Myelom, sondern auch andere hämatologische (lymphozytäre) Erkrankungen ausgeschlossen werden.
	Starker Konsens

6.2	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	In der regelmäßigen Kontrolle von Patienten mit einer MGUS <b>sollte</b> die Höhe des M-Proteins und die Ratio der freien Leichtketten im Serum kontrolliert werden (Zeitintervalle gemäß internationalen Leitlinien).
	Starker Konsens

6.3	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die differentialdiagnostische Abgrenzung des „klassischen“ Multiplen Myeloms von dessen besonderen Manifestationsformen bzw. von verwandten Plasmazellneoplasien <b>soll</b> erfolgen, weil hier prognostische und therapeutische Unterschiede bestehen.
	Starker Konsens

Das Multiple Myelom gilt als Neoplasie der Plasmazellen und geht mit einer monoklonalen Gammopathie, sprich einer Expression (und zumeist) Sekretion von monoklonalen Immunglobulinen (Ig) (M-Protein) und/oder deren Fragmenten (vor allem Leichtketten (LK)), einher. Das Multiple Myelom entsteht aus einer Präkanzerose, der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).

Die MGUS ist definiert durch einen Plasmazellgehalt <10% in der Knochenmarkanalyse, einem Gehalt an monoklonalem Ig im Serum von <30g/L (bzw. <500mg/24h monoklonale LK im Urin beim LK-MGUS), dem Fehlen von Osteolysen, sowie der Abwesenheit der sogenannten CRAB-Kriterien (siehe [Kapitel 13.1](#)). Die Übergangsrate aus einer MGUS in ein Multiples Myelom beträgt ca. 1% pro Jahr (kumulativ ca. 25% der Individuen in 20 J.) und schwankt je nach Subtyp (z. B. 1,5% / J. für IgM-MGUS, 1,0% / J. für non-IgM-MGUS, 0,3% / J. für LK-MGUS) [17], [20], [19], [18]. Risikofaktoren für die Progression einer MGUS sind ein M-Protein  $\geq 15\text{g/L}$  und ein abnormaler Quotient der freien Serum K/L-LK. Zytogenetische Läsionen sind dabei bisher nicht berücksichtigt.



Beim Vorliegen einer MGUS soll nicht nur ein Multiples Myelom, sondern auch eine andere hämatologische (lymphozytäre) Erkrankung ausgeschlossen werden. Um frühzeitig den Übergang in ein Multiples Myelom (und damit zumeist Behandlungsnotwendigkeit) zu detektieren sollte im regelmäßigen follow-up von Patienten mit neu diagnostiziertem MGUS zunächst nach 6 Monaten die Kontrolle von M-Protein und freien Leichtketten im Serum erfolgen. In den internationalen Leitlinien (EMN [25], IMWG [21]) richten sich die empfohlenen Zeitintervalle der Verlaufskontrollen nach den o.g. Risikofaktoren (bei Vorliegen Intervalle  $\leq 1$  J., ansonsten  $\geq 1$  Jahr). Bei einer allgemeinen Lebenserwartung von  $<5$  J. wird empfohlen auf regelmäßige Kontrollen zu verzichten und nur bei Vorliegen einer Symptomatik weitere Untersuchungen durchzuführen.

Ziele von Verlaufskontrollen sind initial der Ausschluss einer behandlungsbedürftigen lymphoproliferativen und einer direkt Paraprotein-assoziierten Erkrankung und im weiteren Verlauf eine möglichst frühzeitige Erfassung der Entwicklung hin zu einem behandlungsbedürftigen Multiplen Myelom oder einem anderen B-Zell Lymphom.

Wenn die initiale Diagnostik ein MGUS bestätigt hat, sollte eine erneute Kontrolle nach 6 Monaten erfolgen, um einen raschen Anstieg des Paraproteins auszuschließen und die weitere Verlaufskontrolle nach der Risiko-Einstufung des MGUS auszurichten. Die aktuellen Empfehlungen der EMN von 2014 [25] basieren im Wesentlichen auf denen der IMWG von 2010 [21] und sehen Nachsorgeintervalle in Abhängigkeit von Progressionsrisiko vor (siehe [Tabelle 8](#) und [Tabelle 9](#)).

Da die Verlaufskontrolle bei MGUS der Vermeidung langfristiger Komplikationen dient, sollte die Lebenserwartung in die Überlegungen eingeschlossen werden, um eine Überdiagnostik bei alten und sehr alten Patienten zu vermeiden. Die EMN empfiehlt bei einer Lebenserwartung unter 5 Jahren auf regelmäßige Kontrollen zu verzichten und nur bei Symptomatik Untersuchungen durchzuführen [21], [25]

Ziele von Verlaufskontrollen sind initial der Ausschluss einer behandlungsbedürftigen lymphoproliferativen und einer direkt Paraprotein-assoziierten Erkrankung und im weiteren Verlauf eine möglichst frühzeitige Erfassung der Entwicklung hin zu einem behandlungsbedürftigen Multiplen Myelom oder einem anderen B-Zell Lymphom.

Die diagnostischen Kriterien für das Multiple Myelom und von dessen Übergangsstadium, dem asymptomatischen (smouldering) Myelom, sind ebenfalls in [Tabelle 12](#) gelistet. Zudem ist die Klassifikation von weiteren Manifestationsformen bzw. verwandten Plasmazellneoplasien im [Kapitel 7.4](#) genauer beschrieben. Sie beinhalten das asekretorische Multiple Myelom, die Plasmazellleukämie (PZL), das primär (solitäre) Plasmazytom des Knochens und das primär extramedulläre Plasmazytom (EMP). Deren differentialdiagnostische Abgrenzung vom „klassischen“ Multiplen Myelom ist wichtig und soll erfolgen, weil hier prognostische und therapeutische Unterschiede bestehen. Wenngleich generell extramedulläre Manifestationen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind [22], können solitäre extramedulläre Herde ggf. auch kurativ angegangen werden. Auf (ggf. asymptomatische) extramedulläre Läsionen soll im Befund der Schnittbildgebung eingegangen werden [23]. Prinzipiell kann sich ein Multiples Myelom in allen Organen manifestieren, was bei Vorliegen einer entsprechenden klinischen Konstellation eine spezielle Diagnostik nach sich ziehen sollte (z. B. Liquorpunktion) [24]. Vom Multiplen Myelom ebenfalls abzugrenzen ist das POEMS-Syndrom (siehe [Kapitel 13.1](#)).

## 6.2. Indikationsstellung beim Verdacht auf ein Multiples Myelom

Dr. Marco Herling

Die Indikation zur Initialdiagnostik ergibt sich aus dem klinischen, labormedizinischen oder bildgebenden Verdacht auf ein Multiples Myelom bzw. auf ein anderes malignes Lymphom oder eine andere hämatologische Neoplasie. Hierzu zählen vor allem die ätiologisch zunächst unklaren Symptome und / oder eine Hyperkalzämie mit Niereninsuffizienz und / oder eine ungeklärte monoklonale Gammopathie und / oder unklare Osteolysen (s. [Kapitel 6.2.1](#)).

Das Multiple Myelom ist bezüglich seiner Symptome vielgestaltig. Nicht selten bestehen die oft unspezifischen Beschwerden über mehrere Monate bis zur Diagnose. Es sind bis zu 25% der Patienten bei Diagnosestellung asymptomatisch (inzidentell) [\[28\]](#), [\[26\]](#). Das klinische Spektrum reicht auch bis zu akuten Verläufen mit bereits initialer hämatopoetischer Insuffizienz, höhergradiger renaler Insuffizienz (ca. 25%) und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.

Häufige und demnach „typische“ Symptome bei der Diagnose sind [\[28\]](#), [\[26\]](#):

- Knochenschmerzen (ca. 60%), überwiegend im Bereich des Stammskeletts, verursacht durch lokalisierte oder multiple Knochendestruktionen (durch Osteoklasten-aktivierende Faktoren), einschließlich pathologischer Frakturen. Beim radiologischen Befund „Osteolyse“ sollte immer ein Multiples Myelom bedacht werden.
- Fatigue (ca. 40%), oft anteilig durch eine Anämie hervorgerufen.
- Gewichtsverlust (ca. 25%), multifaktoriell.
- Infektneigung (ca. 10-20%), mitbedingt durch den sekundären Antikörpermangel.
- Hyperkalzämie (ist heutzutage zunehmend seltener als in 10% der neu diagnostizierten Fälle die führende, diagnostisch relevante Symptomatik). Bei einer differentialdiagnostischen Abklärung einer unklaren Erhöhung des Serumkalziums sollte jedoch immer neben skelett-metastasierten Tumoren ein Multiples Myelom ausgeschlossen werden.

Ein schäumender Urin kann als Hinweis auf eine Bence-Jones-Proteinurie oder Albuminurie, infolge einer verschlechterten Nierenfunktion beobachtet werden. Dies tritt auf, wenn die Resorptionskapazität der proximalen renalen Tubuli für die vermehrt gebildeten glomerulär filtrierten Immunglobulin (Ig)-Leichtketten (LK) überschritten ist. Die so gesteigerte Proteinausscheidung über den Urin geht oft mit deren Ausfällung im distalen Tubulus einher (Cast-Nephropathie) [\[27\]](#). Weitere Ursachen einer Niereninsuffizienz bei der Diagnose eines Multiplen Myeloms sind Hyperkalzämie, NSAIDs, AL-Amyloidose oder Jod-haltige Kontrastmittel.

Im Rahmen eines Hyperviskositätssyndroms (im Gegensatz zur Makroglobulinämie Waldenström aber eher selten) können zudem Seh- und Gedächtnisstörungen, Schwindel/Synkopen, peripherer Zyanose Angina pectoris, Angina abdominalis oder Blutungen auftreten.

In ca. 10% der Multiplen Myelome findet sich eine AL-Amyloidose. Generell finden sich aber in ca. 90% der Patienten mit AL-Amyloidose als Ursache eine Plasmazell-Dyskrasie mit Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie (z. B. MGUS), ohne dass ein symptomatisches Multiples Myelom oder ein B-Zell-Lymphom vorliegt. Die Ablagerungen dieser fehlgefalteten Proteine (in ca. 70% lambda-LK) führt zu verschiedenen Funktionseinschränkungen, was prinzipiell nahezu alle Organe

betreffen kann. Am häufigsten betroffen sind die Niere, gefolgt vom Herzen (diastolische Relaxationsstörung, Herzseptum- / wandverdickung, Proarrhythmie), dem Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe, Gewichtsverlust), der Leber (Organomegalie, Insuffizienz), sowie dem autonomen und peripheren Nervensystem (orthostatische Dysregulation, periphere Neuropathie).

### 6.2.1. Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung

6.4	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Zur prognostisch aussagekräftigen Stadieneinteilung <b>soll</b> das International Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group (IMWG) verwendet werden. Wenn genetische Befunde verfügbar sind (Verweis auf Empfehlung 7.21), <b>soll</b> das revised ISS (R-ISS) verwendet werden.
	Starker Konsens

Die Stadieneinteilung im Multiplen Myelom dient weniger zur Therapiestratifizierung als vielmehr der groben Abschätzung der Prognose. Die Identifikation besserer prädiktiver und prognostischer Marker ist Gegenstand aktueller Forschung. Aktuell soll das International Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group (IMWG) verwendet werden (siehe [Tabelle 8](#)). Es teilt Patienten mit Multiplem Myelom anhand von Serum- $\beta$ 2MG und -albumin in 3 prognostische Subgruppen ein. Im Jahr 2015 wurde die ISS-Klassifikation um die Strata Serum-LDH und das Vorhandensein bestimmter zytogenetischer Aberrationen (siehe [Kapitel 7.5](#)) erweitert [29], siehe [Tabelle 9](#). Sie berücksichtigt auch Daten aus der Ära der in den letzten 15 Jahren eingesetzten und zugelassenen zielgerichteten Medikamente. Wenn die genetischen Befunde verfügbar sind, soll das revised ISS (R-ISS) zur Stadieneinteilung zugrunde gelegt werden. Die frühere Stadieneinteilung nach Salmon und Durie soll heute nicht mehr verwendet werden.

**Tabelle 8: International Staging System der IMWG [30]**

Stadium	Parameter	Medianes Gesamtüberleben in Monaten
I	Serum $\beta$ 2MG $\leq$ 3,5 mg/l und Albumin $\geq$ 3,5 g/dl	62
II	weder Stadium I noch Stadium III	44
III	Serum $\beta$ 2MG $\geq$ 5,5 mg/l	29

**Tabelle 9: Revised International Staging System (R-ISS) 2015 der IMWG [29]**

Stadium	Parameter	Gesamtüberlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreies Überleben (5 Jahre, %)
I	$\beta 2\text{MG} \leq 3,5 \text{ mg/l}$ und Albumin $\geq 3,5 \text{ g/dl}$ und Zytogenetik Standardrisiko* und LDH $\leq$ oberer Normwert	82	55
II	weder Stadium I noch Stadium III	62	36
III	$\beta 2\text{MG} \geq 5,5 \text{ mg/l}$ und Zytogenetik Hochrisiko* oder LDH $>$ oberer Normwert	40	24

\* siehe Empfehlung [7.21](#) in Abschnitt [7.5](#)

## 7. Untersuchungsverfahren zur Diagnosesicherung

### 7.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Dr. Marco Herling

7.1	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Erhebung der initialen Anamnese <i>soll</i> sich besonders auf das Profil der typischen Symptomatologie des Multiplen Myeloms ausrichten.
	Konsens

7.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei der körperlichen Untersuchung <i>soll</i> auch der neurologische Status erhoben werden, insbesondere zur Erfassung einer Polyneuropathie.
	Konsens

7.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine fokussierte Anamnese und körperliche Untersuchung <i>soll</i> bei wesentlichen Umstellungen der Therapie oder im therapiefreien Intervall wiederholt werden.
	Starker Konsens

Zur Initialdiagnostik eines Multiplen Myeloms soll die Krankengeschichte erhoben werden und eine umfassende körperliche Untersuchung erfolgen.

Das Profil der typischen Symptomatologie des Multiplen Myeloms ist unter [Kapitel 6.2](#) dargestellt. Darauf ausgerichtet soll die Erhebung der initialen Anamnese Fragen nach Knochenschmerzen, Frakturereignissen, Fatigue (körperliche Abgeschlagenheit bei Alltagsverrichtungen), Gewichtsverlust (bzw. generelle konstitutionelle (B-)Symptome), Infektneigung (Art, Schwere, Häufigkeit), Wundheilungsstörungen, Zeichen einer Polyneuropathie, schäumendem Urin, Ödemen, Dyspnoe, weiteren Anämiezeichen, Hinweisen auf venöse Thrombembolien, sowie nach Blutungsstigmata beinhalten.

Bei der initialen Patientenbefragung sollten auch zurückliegende bösartige Erkrankungen und deren Therapie, sowie an einem Multiplen Myelom oder anderen Malignomen erkrankte Familienangehörige sowie eine Exposition gegenüber Chemikalien (z. B. Benzolverbindungen) oder radioaktiver Strahlung oder erhoben und dokumentiert werden.

Die körperliche Untersuchung soll einen allgemeinen internistischen und grob orientierenden neurologischen Status umfassen. Beim Multiplen Myelom finden sich normalerweise keine vergrößerten Lymphknoten.

Eine fokussierte Anamnese und körperliche Untersuchung sollten bei wesentlichen Umstellungen der Therapie oder im therapiefreien Intervall wiederholt werden. Sie umfassen dann Erhebungen mit zusätzlichem Augenmerk auf Therapietoxizitäten.

### 7.1.1. Bewertung des Allgemeinzustandes und der körperlichen Aktivität

7.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Der Allgemeinzustand und die körperliche Aktivität des Patienten im Alltag <b>sollen</b> mit Hilfe des Karnofsky-Index oder des ECOG-Scores quantifiziert werden. ( <a href="#">Tabelle 10</a> )
	Starker Konsens

7.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Abschätzung der tolerierbaren Therapieintensität (inklusive Hochdosistherapie) <b>soll</b> erst bzw. erneut zum Zeitpunkt der jeweiligen Therapieeinleitung erfolgen
	Starker Konsens

Der Allgemeinzustand und die körperliche Aktivität des Patienten im Alltag sollen mit Hilfe des Karnofsky-Index oder des ECOG-Scores [31] objektiviert werden ([Tabelle 11](#)). Die Evaluation der körperlichen Fitness des Patienten zur Abschätzung der tolerierbaren Therapieintensität (inklusive Hochdosistherapie) soll erst bzw. erneut zum Zeitpunkt der jeweiligen Therapieeinleitung erfolgen (siehe [Kapitel 13.2](#)). Auch der Einsatz Myelom-validierter Komorbiditätsscores kann erfolgen (siehe auch [Kapitel 11.2](#)) [32].

**Tabelle 10: Allgemeinzustandsabschätzung nach dem Karnofsky-Index und nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)**

Kategorie nach Karnofsky	Beschreibung	Kategorie nach ECOG
100%	Vollständig aktiv. Fähig, alle Tätigkeiten wie vor Erkrankungsbeginn ohne Einschränkungen auszuüben. Keine Beschwerden.	0
90%	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.	1
80%	Normale Aktivität nur mit Anstrengung möglich. Anstrengende körperlichen Tätigkeiten mit deutlichen Symptomen eingeschränkt. Nicht-hospitalisiert und fähig leichte oder sitzende Arbeiten zu verrichten (z.B. leichte Hausarbeiten, Bürotätigkeiten).	1
70%	Selbstversorgung möglich. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.	2
60%	Nicht-hospitalisiert und zur vollständigen Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe fähig. Aber unfähig, jegliche Arbeiten zu verrichten. Mehr als 50% der Wachzeit aktiv.	2
50%	Nur eingeschränkt zur Selbstversorgung in der Lage. Häufige Unterstützung und medizinische Versorgung notwendig. Tagsüber mehr als die Hälfte der Zeit im Bett.	3
40%	Überwiegend bettlägerig; spezielle Hilfe und Pflege erforderlich (pflegebedürftig).	3
30%	Dauernd bettlägerig, vollständig eingeschränkt. Unfähig zur Selbstversorgung (voll pflegebedürftig).	4
20%	Schwer krank, aktive unterstützende Therapie.	
10%	Moribund	
0%	Tod	5

## 7.2. Klinische Chemie und Immunserologie

Dr. Marco Herling, Dr. Peter Eichhorn

7.6	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose <b>sollen</b> Laboruntersuchungen veranlasst werden um wesentliche Organfunktionsstörungen (z. B. eine reduzierte Nierenfunktion) und Myelom-assoziierte Phänomene (z. B. Antikörpermangel, Autoimmunhämolyse) aufzudecken und deren Entwicklung im Verlauf beurteilen zu können.
	Starker Konsens
7.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Bestimmung der prognostischen Serumparameter Beta-2-Mikroglobulin ( $\beta$ 2MG), Albumin und LDH <b>soll</b> mindestens einmal im Rahmen der Initialdiagnostik erfolgen.
	Starker Konsens
7.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei klinisch hinreichendem Verdacht <b>soll</b> ein Screening im Serum und ggfs. im Urin auf das Vorliegen eines monoklonalen Proteins mittels Eiweißelektrophorese (SPE/UPE) oder Kapilarzonenelektrophorese (CZE) erfolgen.
	Starker Konsens
7.9	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Alle quantifizierenden Untersuchungen des Paraproteins aus dem Urin <b>sollen</b> im 24h Sammelurin durchgeführt werden.
	Starker Konsens
7.10	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Zur Charakterisierung des Paraproteins <b>soll</b> die Probe mit Antiseren gegen die G, A und M Schwerketten und die gebundenen Kappa- und Lambda-Leichtketten mittels Immunfixation untersucht werden.
	Starker Konsens



7.11	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Zeigen sich mit Antiseren gegen die Kappa- oder Lambda-Leichtketten pathologische Präzipitate, jedoch keine korrespondierenden Präzipitate in den G-, A- oder M-Schwerketten, <b>soll</b> die Probe mit Antiseren gegen die D- und E-Schwerkette erneut untersucht werden, um ggf. ein Paraprotein des Isotyps IgD oder IgE zu sichern.
	Starker Konsens
7.12	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Quantifizierung des Paraproteins im Serum <b>soll</b> zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Verlauf zur Kontrolle des Therapieansprechens erfolgen.
	Starker Konsens
7.13	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum inkl. Ratio <b>soll</b> zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Verlauf zur Kontrolle des Therapieansprechens erfolgen.
	Starker Konsens
7.14	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Verlaufsuntersuchungen <b>sollten</b> die freien Leichtketten im Urin nicht standardmäßig gemessen werden.
	Starker Konsens
7.15	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei klinisch hinreichendem Verdacht auf ein Multiples Myelom <b>sollen</b> IFE (Immunfixation) und FLC-Messung auch dann durchgeführt werden, wenn elektrophoretisch kein M-Gradient nachweisbar ist.
	Starker Konsens

7.16	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Der Isotyp des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette <b>soll</b> zur Einteilung des Multiplen Myeloms nach Paraproteintyp herangezogen werden
	Starker Konsens

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollen Laboruntersuchungen veranlasst werden um wesentliche Organfunktionsstörungen (z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion) und Myelom-assoziierte Phänomene (z. B. Antikörpermangel, Autoimmunhämolyse) aufzudecken und deren Entwicklung im Verlauf beurteilen zu können.

Besonderen Stellenwert haben hierbei: Elektrolyte (Kalium, Natrium, korrigiertes Kalzium), Nierenretentionsparameter (Kreatinin, berechnete GFR, Harnstoff), Gesamteiweiß, Albumin sowie die Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum. Weiterhin informativ können GPT, Bilirubin, Harnsäure und Haptoglobin sein. Die Rolle der Blutsenkungsgeschwindigkeit (oft stark erhöht als sogenannte Sturzsenkung bei Multiplem Myelom) ist zunehmend in den Hintergrund getreten.

Die Serumparameter Beta-2-Mikroglobulin ( $\beta$ 2MG), Albumin und LDH finden Eingang in Prognosescores ([Kapitel 6.2.1](#)). Ihre Bestimmung sollte mindestens einmal in der Initialdiagnostik erfolgen. Für die Diagnosestellung sind sie von keiner hohen Aussagekraft.

Dem Nachweis eines Paraproteins kommt besondere Bedeutung zu. Zunächst soll ein Screening von Serum und Urin auf das Vorliegen eines monoklonalen Proteins mittels Eiweißelektrophorese (SPE) oder Kapillarzonelektrophorese (CZE) erfolgen. Es wird empfohlen alle quantifizierenden Untersuchungen aus Urin im 24h Sammelurin durchzuführen [34]. Das Verhältnis der monoklonalen Leichtkette zur unbeteiligten Leichtkette sollte mindestens 100 betragen und erst ab einer Konzentration der monoklonalen Leichtkette von mindestens 100 mg/l als ausreichend valide eingestuft werden, sofern die Konzentration der freien Leichtketten mit dem Freelite Test (Fa. TBS) gemessen wurde. Für andere Testsysteme lag zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung keine ausreichende Evaluationsbasis vor. Andere Testsysteme sollten jedoch bei Vorliegen einer ausreichenden Datenlage und entsprechender Vergleichbarkeit berücksichtigt werden.

Bei Detektion eines sogenannten M-Gradienten in der SPE oder CZE soll eine Immunfixation durchgeführt werden. Die Immunfixation des Serums und Urins sichert zum einen das Vorliegen eines Paraproteins, da sogenannte Extragradien sowohl in der SPE als auch CZE einen M-Gradienten imitieren können, zum anderen dient sie zur Feststellung des Isotyps (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) der durch die Klonalität der entsprechenden Schwereketten (G, A, M, D, E) bestimmt wird sowie des LK-Typs (Kappa oder Lambda).

Der Isotyp des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette soll zur Einteilung des Multiplen Myeloms nach Paraproteintyp herangezogen werden. IgG- und IgA- Myelome haben hierbei die höchste Inzidenz und machen etwa 80% der Erkrankungen aus. Als Leichtkettenmyelome, bei denen lediglich inkomplette Immunglobuline (Leichtketten) gebildet werden, werden etwa 20% der Myelomerkrankungen klassifiziert. Selten sind IgD-, IgE- oder IgM-Myelom sowie Patienten mit asekretorischen Myelomzellen.

Regelhaft soll im Rahmen dieser Isotyp-diagnostik die Probe zunächst mit Antiseren gegen die G, A und M Schwerketten und die gebundenen Kappa- und Lambda-Leichtketten untersucht werden. Zeigen sich mit Antiseren gegen die Kappa- oder Lambda-LK pathologische Präzipitate, jedoch keine korrespondierenden Präzipitate in den G-, A- oder M-Schwerketten, muss die Probe mit Antiseren gegen die D- und E-Schwerkette erneut untersucht werden, um ggf. ein Paraprotein des Isotyps IgD oder IgE zu sichern. Leichtkettenmyelome bilden inkomplette Immunglobuline und zeigen nur mit Antiseren gegen gebundene Leichtketten eine entsprechende Reaktivität.

Die Quantifizierung des Paraproteins im Serum soll, konsensuskonform [34], mittels nephelometrischer Bestimmung von IgG, IgA und IgM, ggf auch IgD und IgE erfolgen, wobei eine deutliche Verminderung der polyklonalen Immunglobulin-Isotypen auf ein Antikörpermanhelsyndrom hinweisen kann. Störungen quantifizierender Methoden, einschließlich der IFE (Immunfixation) durch therapeutische Antikörper sind prinzipiell möglich, deshalb sollten die entsprechenden Laboratoriumsuntersuchungen vor Gabe dieser Therapeutika bzw. in möglichst großem zeitlichem Abstand zu deren Verabreichung durchgeführt werden. Die Messung freier Leichtketten (FLC) erfolgt nephelometrisch und ermöglicht deren Quantifizierung. Bei Bildung der Kappa/Lambda Ratio (rFLC) zeigen Vermehrungen der FLC aufgrund einer Verminderung der Nierenfunktion oder polyklonalen Vermehrung der Immunglobuline in der Regel eine rFLC im Referenzbereich, während Erhöhungen der FLC im Rahmen lymphoproliferativer Erkrankungen eine rFLC außerhalb des Referenzbereiches von 0,26 - 1,65 [33] aufweisen. Die Kombination von IFE und rFLC führt zu einer deutlichen Steigerung der Sensitivität (Dispenzieri, Kyle et al. 2009). Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass bei der Bildung der rFLC nach den Kriterien der IMWG eine Konzentration der monoklonalen Leichtkette von mindestens 100 mg/l zu fordern ist [35]. Die generelle Messung freier Leichtketten im Urin wird für Verlaufsuntersuchungen derzeit nicht empfohlen [34]. Auch ohne elektrophoretischen Nachweis eines M-Gradienten sollen bei Verdacht auf ein Multiples Myelom IFE und FLC-Messungen durchgeführt werden, da sie aufgrund ihrer deutlich höheren Sensitivität auch niedrige Konzentrationen monoklonaler Proteine nachweisen können. Dies gilt insbesondere für den Nachweis monoklonaler Leichtketten, die sich mit elektrophoretischen Methoden nicht immer darstellen lassen.

Ergänzende Verfahren beinhalten z. B. den direkten Antiglobulintest (direkter Coombs-Test) bei v.a. Autoimmunhämolyse.

Bestimmte Konstellationen (z. B. spezielle Symptome, bestimmte Therapien) erfordern zusätzliche Tests, wie z. B. Eiweißelektrophorese aus Liquormaterial bei Verdacht auf ZNS Befall oder Serum NTproBNP bei Verdacht auf AL-Amyloidose.

## 7.3. Blutbild

Dr. Marco Herling

7.17	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Es <i>soll</i> bei Diagnosestellung und Progress eine mikroskopische Leukozytendifferenzierung erfolgen.
	Starker Konsens

7.18	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Es <i>soll</i> auch auf den Anteil von (atypischen) Plasmazellen eingegangen werden.
	Starker Konsens

Beim initialen Verdacht auf ein Multiples Myelom und im weiteren Verlauf, vor allem unter myelotoxischer Therapie (siehe [Kapitel 13](#) und [Kapitel 14](#)), soll eine Blutbilduntersuchung durchgeführt werden, welche mindestens folgende Parameter umfasst: Leukozyten- und Neutrophilenzahl, Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl. Ferner sollte bei Diagnosestellung und Progress eine vollständige maschinelle und zu Beginn eine manuelle (mikroskopische) Leukozytendifferenzierung erfolgen. Hier sollte auch auf den Anteil von (atypischen) Plasmazellen eingegangen werden. Auch sollte (maschinell oder mikroskopisch) die Retikulozytenzahl zur Abschätzung der Knochenmarksreserve und insbesondere bei Vorliegen einer Anämie bestimmt werden.

## 7.4. Histopathologie und Zytologie

Prof. Dr. Falko Fend

7.19	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei der Initialdiagnostik des multiplen Myeloms <i>soll</i> eine Knochenmarkuntersuchung mit Aspirationszytologie und Histologie erfolgen, ggfs. ergänzt durch eine Durchflusszytometrie.
	Starker Konsens

7.20	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Immunhistochemische Untersuchungen am Knochenmarktrepanat <i>sollen</i> zur Plasmazellquantifizierung und zum Nachweis einer Leichtkettenrestriktion sowie aberranter Antigenexpression wie CD56 und Cyclin D1 erfolgen.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Das multiple Myelom oder Plasmazellmyelom ist eine multifokale Erkrankung maligner Plasmazellen mit meist generalisiertem Knochenmarkbefall und Nachweis eines kompletten oder inkompletten monoklonalen Immunglobulins im Serum oder im Urin [47]. Eine sehr häufige und wahrscheinlich obligate prä-maligne Vorläuferläsion ist die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) [46], [51], [21]. Daneben sind andere, seltenere Formen von Plasmazellneoplasien definiert. Die aktuelle Klassifikation von Plasmazellneoplasien ist in [Tabelle 11](#) dargestellt [47]. Die Diagnose eines Plasmazellmyeloms und Abgrenzung zu seiner Vorläuferläsion MGUS basiert auf einer Kombination klinischer, radiologischer, laborchemischer und pathologischer Befunde. Die aktuellen Kriterien für das manifeste multiple Myelom, das asymptomatische (smouldering) Myelom (SMM) und die MGUS sind in [Tabelle 12](#) dargestellt [35].

Bei Verdacht auf eine Plasmazellneoplasie aufgrund klinischer, laborchemischer oder radiologischer Befunde ist eine zytologische und histologische Untersuchung erforderlich, gegebenenfalls ergänzt durch eine durchflusszytometrische Untersuchung, um die Diagnose zu sichern und das Ausmaß der Markinfiltration zu bestimmen. Gelegentlich erfolgt die histologische Primärdiagnose aus einer osteolytischen Läsion durch gezielte Biopsie oder im Rahmen von orthopädischen Eingriffen. Auch in diesen Fällen ist eine ungezielte Knochenmarkbiopsie erforderlich, um das Vorhandensein und Ausmaß der diffusen Knochenmarkbeteiligung zu ermitteln. Auf eine Knochenmarkstanzbiopsie kann bei der Primärdiagnostik im Einzelfall verzichtet werden, wenn diese bei ansonsten klaren diagnostischen Kriterien nur unter besonders erschwerten Bedingungen (z.B. Adipositas permagna) durchgeführt werden könnte.

Die Aspirationszytologie und die Biopsie liefern ergänzende Informationen. Im Knochenmarktrepanat spielen neben dem prozentualen Anteil der Plasmazellen und zytologischen Atypien das Verteilungsmuster und der Anteil der Plasmazellinfiltrate am Markvolumen eine große Rolle bei der Abgrenzung gegen eine reaktive Plasmazellvermehrung. In einem Teil der Patienten ist die Verteilung in der Biopsie sehr

heterogen, mit Wechsel von massiv infiltrierten und freien Abschnitten, was in der Zytologie zu einer Unterschätzung des Befunds führen kann. Darüber hinaus werden in der Biopsie begleitende Veränderungen wie Amyloidablagerungen besser erfasst. Ab einem Infiltrationsgrad von 30% kann unabhängig von zytologischen Atypien im Allgemeinen von einem symptomatischen Myelom ausgegangen werden. Bei geringeren Zellzahlen erfordert die Abgrenzung zwischen MGUS, SMM und MM die Einbeziehung klinischer Kriterien wie das Vorliegen von CRAB Kriterien und die Höhe des Paraproteins.

Immunhistochemische Untersuchungen am Knochenmarktrepanat sollen in allen Fällen zur Plasmazellquantifizierung und zum Nachweis einer Leichtkettenrestriktion sowie aberranter Antigenexpression wie CD56 und Cyclin D1 erfolgen. In morphologisch atypischen Fällen, wie der lymphoplasmazytischen Variante mit häufiger Expression von CD20 und Cyclin D [50] und anaplastischen Formen, in denen die Abgrenzung gegen andere hämatologische Neoplasien, insbesondere aggressive Non-Hodgkin-Lymphome schwierig ist, können sie die Diagnose sichern.

Die Durchflusszytometrie (siehe [Kapitel 7.7.1](#)) ist eine Standardmethode der Myelomdiagnostik, da maligne Plasmazellen in nahezu allen Fällen einen aberranten Immunphänotyp aufweisen, wie den Verlust von CD19 und die Expression von CD56.

Sie erlaubt gemeinsam mit anderen Parametern eine prognostische Stratifizierung und spielt insbesondere für die Bestimmung der minimalen Resterkrankung eine große Rolle [48], [49], [42], [45].

#### **Sonderformen von Plasmazellneoplasien**

Das **asekretorische Myelom** ohne Nachweis eines M-Proteins in Serum oder Urin macht etwa 3% der Fälle von MM aus, wobei diese Prozentzahl aufgrund sensitiverer Methoden zum Nachweis freier Leichtketten rückläufig sein dürfte. In den meisten Fällen kann immunhistochemisch trotzdem monotypisches Immunglobulin intrazellulär nachgewiesen werden, was auf das Vorliegen eines Sekretionsdefekts hinweist [47].

Eine **Plasmazelleukämie (PZL)** liegt vor, wenn sich  $>2 \times 10^9$  /L oder  $>20\%$  zirkulierende monoklonale Plasmazellen im peripheren Blut finden. Etwa 2-5% der Fälle von PCM manifestieren sich primär als PZL, meist ist die leukämische Ausschwemmung Anzeichen einer späten Krankheitsphase. Die Prognose der PZL ist ungünstig [37], [41], [43].

Das **primäre (solitäre) Plasmozytom des Knochens** macht etwa 3-5% der Plasmazellneoplasien aus. Definitionsgemäß dürfen keine weiteren Osteolysen, eine Knochenmarkbeteiligung oder Myelom-bedingte Organschäden vorliegen; morphologisch, phänotypisch und genetisch gleicht das ossäre Plasmozytom dem multiplen Myelom [35].

**Primäre extramedulläre Plasmozytome (EMP)** sind solitäre Tumoren aus reifen Plasmazellen, die außerhalb von Knochen und Knochenmark auftreten und etwa 3-5% aller Plasmazellneoplasien ausmachen. Etwa 80% der Fälle treten im oberen aerodigestiven Trakt auf, ein kleiner M-Gradient findet sich in ca. 20% der Patienten. Extramedulläre Plasmozytome zeigen eine günstige Prognose mit gutem Ansprechen auf lokale Radiotherapie, der Übergang in ein Myelom tritt im Langzeitverlauf in nur etwa 15% der Patienten auf. Morphologisch, immunphänotypisch und genetisch zeigen die EMP große Ähnlichkeit zum Myelom, aber auch gewisse Unterschiede [36], [44], [38], [47].

Beim **POEMS Syndrom** handelt es sich um eine seltene ( $<1\%$  aller Plasmazellneoplasien) klonale Plasmazellerkrankung, die mit meist sklerotischen Knochenläsionen und einer

Vielzahl von paraneoplastischen Symptomen assoziiert ist. Das Akronym POEMS leitet sich von den Symptomen Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Haut-(skin) Läsionen ab. Über 90% der Patienten zeigen ein Paraprotein mit lambda-Leichtketten. In 10-30% findet sich das Bild des multizentrischen Morbus Castleman in Lymphknotenbiopsien [39], [40].

**Tabelle 11: WHO Klassifikation der Plasmazellneoplasien [47]**

WHO Klassifikation der Plasmazellneoplasien	
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) vom Nicht-IgM Typ	
Plasmazellmyelom	Asymptomatisches („smouldering“) Myelom Asekretorisches Myelom Plasmazellleukämie
Plasmozytom	Solitäres Plasmozytom des Knochens Extraossäres (extramedulläres) Plasmozytom
Immunglobulin-Ablagerungskrankheiten	Primäre Amyloidose Systemische Leicht- und Schwereketten-Ablagerungskrankheiten
Plasmazellneoplasien mit assoziiertem paraneoplastischem Syndrom	POEMS Syndrom TEMPI Syndrom

**Tabelle 12: Diagnostische Kriterien für die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz und das Multiple Myelom [35]**

Diagnostische Kriterien für die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz und das Multiple Myelom	
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz vom Nicht IgM Typ	<p>Monoklonales Serumprotein &lt;30g/L</p> <p>Klonale Plasmazellen im Knochenmark &lt;10%</p> <p>Keine auf die Plasmazellproliferation zurückführbaren Endorganschäden (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder Knochenläsionen – CRAB Kriterien)</p>
Asymptomatisches (smouldering) Myelom*	<p>Monoklonales Serumprotein &gt;30g/L (bzw. &gt;500mg/24 im Urin) und/oder 10-60% klonale Plasmazellen im KM</p> <p>Keine Endorganschäden oder Amyloidose</p>
Symptomatisches multiples Myelom*	<p>&gt;10% klonale Plasmazellen im KM oder ein bioptisch gesichertes Plasmozytom mit &gt;1 der übrigen Myelom-definierenden Kriterien</p> <p>Nachweis von auf die Plasmazellproliferation zurückführbaren Endorganschäden</p> <p>Hyperkalzämie (&gt;110 mg/L oder &gt;10 mg/L über Normwert)</p> <p>Niereninsuffizienz mit Kreatinin &gt;177 µmol/L oder Kreatininclearance &lt;40 ml/min</p> <p>Anämie (Hämoglobin &lt;100g/L oder &gt;20g/L unter Normwert)</p> <p>Knochenläsionen: &gt;1 Osteolyse (Röntgen, CT, PET/CT)</p> <p>1 der folgenden Biomarker</p> <p>60% klonale Plasmazellen im Knochenmark</p> <p>Freie Leichtkettenratio &gt;100</p> <p>1 fokale Läsion im MRT</p>
*: beide Kriterien müssen erfüllt sein. #: Ausnahme asekretorisches Myelom	



## 7.5. Zytogenetik

Dr. Lana Harder, Prof. Dr. Anna Jauch

7.21	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei gesichertem MM <b>sollte</b> vor Beginn der Behandlung eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an den mittels magnetischer Zellsortierung angereicherten CD138-positiven Plasmazellen des Knochenmarkspirates im Hinblick auf Hochrisiko-Chromosomenveränderungen (Zugewinn von 1q, Translokationen t(4;14) bzw. FGFR3-IGH-Fusion, t(14;16) bzw. IGH-MAF-Fusion und t(14;20) bzw. IGH-MAFB-Fusion, Deletion in 17p (TP53-Gen) an CD138-positiven Zellen des Knochenmarkspirates durchgeführt werden.
	Starker Konsens

7.22	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Zur Abgrenzung eines MM mit weniger aggressivem Erkrankungsverlauf und zur Steigerung der Aussagekraft der FISH-Diagnostik bei fehlendem Nachweis der Hochrisiko-Chromosomenveränderungen <b>können</b> ergänzende FISH-Untersuchungen im Hinblick auf die Translokation t(11;14) bzw. CCND1-IGH-Fusion, eine 13q-Deletion, ein Bruchereignis im MYC-Gen sowie Zugewinne von drei der folgenden Chromosomen 5, 7, 9, 15 oder 19 ebenfalls erfolgen.
	Starker Konsens

7.23	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Diskrepanz zwischen einem unauffälligen Ergebnis der FISH-Untersuchung der CD138-positiven Zellpopulation des Knochenmarkspirates und den pathologischen Befunden der Histologie der Knochenmarkstanze bzw. Tumorgewebe <b>können</b> FISH-Untersuchungen im Hinblick auf Hochrisiko- und Standardrisiko-Chromosomenveränderungen an den Paraffinschnitten erfolgen.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Das Multiple Myelom stellt eine heterogene Entität mit einer Vielzahl zugrundeliegender genetischen Veränderungen dar [37]. Der Nachweis dieser Veränderungen erlaubt die Bestätigung der Diagnose eines Multiplen Myeloms, eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu lymphatischen Neoplasien mit monoklonaler Gammopathie sowie eine Risikostratifizierung im Hinblick auf eine risikoadaptierte Therapie [35], [53], [54].

Da es sich beim MM in über 90% der Fälle um eine reifzellige Erkrankung des lymphatischen Systems handelt, weisen die klonalen Plasmazellen meist keine Proliferationsaktivität auf, so dass eine FISH-Analyse an Interphasezellen im Hinblick auf die rekurrenten Chromosomenveränderungen erfolgen muss [52]. FISH-Analysen sollten mit den DNA-Sonden erfolgen, die im Labor, das die Untersuchungen

durchführt, validiert sind. Gemäß den deutschen S2-Leitlinien für humangenetische Diagnostik und den internationalen methodischen Standards sollen dabei mindestens 100 Interphasezellkerne analysiert werden. Da die Anzahl der Plasmazellen (insbesondere bei beginnender Erkrankung) oft gering ist, kann die erforderliche Anzahl der untersuchten Zellen ohne vorherige Anreicherung in der Regel nicht erreicht werden. Daher muss vor der geplanten FISH-Untersuchung eine magnetische Sortierung der CD138-positiven Zellen erfolgen. Die erhobenen Ergebnisse der FISH-Untersuchung werden entsprechend der S2-Leitlinien für humangenetische Diagnostik nach ISCN-Nomenklatur beschrieben und in einem schriftlichen Befund mit Darstellung der klinischen Konsequenz zusammengefasst.

Eine vorherige Zellkultivierung ist zwar nicht notwendig, kann jedoch bei Verdacht auf eine Plasmazelleukämie oder ein unreifzelliges Myelom bzw. zur Abgrenzung von den anderen hämatologischen Neoplasien klinisch relevante Ergebnisse durch eine ergänzende Chromosomenbänderungsanalyse liefern und bei klinischer Indikation in Betracht gezogen werden. Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von indolenten B-Zell-Lymphomen mit plasmazytischer Differenzierung können ergänzende FISH-Untersuchungen mit spezifischen Sonden an den CD138-positiven und/oder CD138-negativen Populationen des Knochenmarkaspirates erfolgen.

Falls bei der FISH-Untersuchung des Knochenmarkaspirates und/oder des Tumorgewebes die Hochrisiko-Chromosomenveränderungen nachweisbar waren, die weitere Untersuchungsverfahren und die klinischen Symptome das Vorliegen eines Plasmazellmyeloms jedoch nicht bestätigen (z.B. MGUS) ist eine intensiviertere klinische Verlaufskontrolle empfehlenswert.

## 7.6. Molekulargenetik

Dr. Niels Weinhold

### Hintergrund

Das Multiple Myelom ist eine komplexe Erkrankung, bei der jeder Patient in den Tumorzellen einzigartige chromosomale Veränderungen aufweist [56], [55]. Basierend auf sogenannten tumor-initiiierenden Aberrationen lassen sich dennoch zwei genetische Hauptgruppen unterscheiden. Das hyperdiploide Myelom ist durch multiple Trisomien ungeradzahligter Chromosomen gekennzeichnet, während das non-hyperdiploid Myelom mit Translokationen des Schwerekettenlokus auf Chromosom 14 assoziiert ist [56]. Zwei dieser Translokationen, die t(4;14) und die t(14;16), sind prognostisch bedeutend und als Risiko-Marker in die überarbeitete Version des International Staging Systems (R-ISS) aufgenommen worden [29]. Im Verlauf der Tumorgenese erwerben die monoklonalen Plasmazellen in der Regel weitere chromosomale Aberrationen, von denen Deletionen an 1p, Zugewinne an 1q und Deletionen an 17p prognostisch relevant sind [57]. Diese Aberrationen und die prognostisch bedeutenden Schwereketten-Translokationen lassen sich, wie in [Kapitel 7.5](#) beschrieben, mit Hilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) analysieren. Jedoch hat sich herausgestellt, dass auch bestimmte Kombinationen zytogenetischer Aberrationen prognostisch sind, die mittels Standard-Panels nicht oder nur erschwert identifizierbar sind. So enthält z.B. der von der französischen Myelomgruppe publizierte zytogenetische Prognose-Index Chromosom 21 [58] und ein hyperhaploider Karyotyp ist mit einer schlechten Prognose assoziiert [59]. Zusätzlich sind durch genomweite Analysen weitere Hochrisiko-Aberrationen identifiziert worden, unter anderem Translokationen des lambda Leichtketten-Lokus [60]. Dazu kommt, dass sich durch die Einführung neuer Therapien beim MM potentiell auch neue Risiko-Marker ergeben. Sequenziertechniken der neuen Generation, das sogenannte „Next-Generation-Sequencing“ erlauben eine genomweite Erfassung chromosomaler Veränderungen und haben mehrere Vorteile gegenüber der FISH. Dazu gehören die Möglichkeit die Identität, Reinheit und Ploidie der Tumorzellen zu bestimmen, sowie genomweit prognostisch bedeutende chromosomale Aberrationen und Mutationen (siehe [Kapitel 7.5](#)) zu identifizieren. Genomweite Analysen mit Hilfe dieser Verfahren sind jedoch aktuell nur Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen und haben bisher keine Bedeutung bei der Initialdiagnostik des MM. In Studien kann aber eines dieser Verfahren verwendet werden, um die Reinheit und Ploidie des Tumorklons zu bestimmen und prognostisch relevante Aberrationen zu identifizieren. Als Kontrollproben können unter anderem Mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut oder eine Speichelprobe eingesetzt werden, um somatische von Keimbahn-Aberrationen zu unterscheiden und eine Probenverwechslung auszuschließen.

## 7.7. Mutationsanalysen

Dr. Niels Weinhold

### Hintergrund

Beim neu-diagnostizierten Multiplen Myelom (NDMM) sind 63 Gene rekurrent mutiert [63]. Keine der Mutationen hat eine diagnostische Bedeutung beim MM und die Mehrzahl davon ist auch prognostisch nicht relevant [63], [64]. Mutationen in TP53 erlauben jedoch, NDMM Patienten mit einem sehr aggressiven Krankheitsverlauf zu identifizieren. Dabei haben Patienten, die sowohl eine TP53-Mutation als auch eine Deletion des zweiten Allels aufweisen („Double Hit“), eine schlechtere Prognose als Patienten, die nur eine Deletion in 17p zeigen [65], [62], [61], [64]. Demnach liefert

eine Mutationsanalyse des TP53-Gens wichtige prognostische Informationen, da mittels FISH nur eine Deletion des Lokus erfasst werden kann. Als Analyse-Methode kommt entweder eine Sanger-Sequenzierung oder eines der „Next-Generation-Sequencing“ Hochdurchsatzverfahren in Betracht. Wie in [Kapitel 7.5](#) empfohlen, sollten die Plasmazellen vor der Analyse angereichert werden, z.B. mittels magnetischer CD138-Sortierung, da oft der Anteil der Myelom-Zellen im Knochenmarkaspirat niedrig ist und/oder die jeweilige Mutation nicht in allen Tumorzellen auftritt (sogenannter Subklon), sodass ohne Anreicherung möglicherweise die Nachweisgrenze der Analyse-Methode unterschritten wird oder die Klonalität der Mutation nicht bestimmbar ist.

### 7.7.1. Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie

Dr. Katharina Kriegsmann, PD Dr. Michael Hundemer

Dieses Kapitel behandelt unter Berücksichtigung methodischer Aspekte den Stellenwert der Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie in der Initialdiagnostik des MM.

7.24	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Plasmazellneoplasie <b>kann</b> eine durchflusszytometrische Untersuchung zur Identifizierung der aberranten Plasmazellpopulation im Knochenmark bzw. im peripheren Blut durchgeführt werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Der Nachweis/ Ausschluss klonaler Plasmazellen in unterschiedlicher Prozentzahl im Knochenmark bzw. im peripheren Blut stellt eines der Diagnosekriterien von MGUS, SMM, symptomatischem MM, solitärem Plasmozytom und einer Plasmazelleukämie entsprechend der International Myeloma Working Group (IMWG) dar [35]. Die Knochenmarksbiopsie mit nachfolgender immunhistologischer Beurteilung gehört zum diagnostischen Standard und weist den aberrante/klonale Plasmazellpopulation nach (vgl. [Kapitel 7.4](#)).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass auch mittels der Durchflusszytometrie eine zuverlässige Bestimmung des Immunphänotyps der Plasmazellen sowie der Nachweis einer aberranten/klonalen Plasmazellpopulation auf hohem Sensitivitätsniveau gelingt (systematischer Review in [66] und [Kapitel 9](#) zur MRD-Diagnostik). Der Einsatz der durchflusszytometrischen Immunphänotypisierung ist bei Erstdiagnose insbesondere begründet, wenn eine unmittelbare Diagnosestellung erforderlich ist (schnelle Verfügbarkeit der durchflusszytometrischen Ergebnisse), der Nachweis der klonalen Plasmazellpopulation auf hohem Sensitivitätsniveau erfolgen muss (Erstdiagnose MGUS) oder peripheres Blut untersucht werden soll (v.a. einen leukämischen Verlauf).

In der differentialdiagnostischen Abgrenzung des zugrunde liegenden aberranten Klons nimmt die durchflusszytometrische Immunphänotypisierung des Knochenmarks insbesondere bei der Erstdiagnose einer AL- (Leichtketten-) Amyloidose und eines MGUS eine entscheidende Rolle ein, da sie zwischen einem B-Zell- oder Plasmazellklon auf hohem Sensitivitätsniveau differenzieren kann.

7.25	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Zur durchflusszytometrischen Immunphänotypisierung werden Oberflächenantigene ausgewählt, die die Identifikation der Plasmazellen ermöglichen und auf Myelomzellen aberrant exprimiert werden.  Eine intrazelluläre Leichtkettenfärbung <b>kann</b> die Detektion des aberranten Plasmazellklons erleichtern.
	Starker Konsens

Das Statement basiert auf Arbeiten European Myeloma Network (EMN) und EuroFlow, die sukzessive zur Entwicklung und Etablierung eines standardisierten und automatisierten durchflusszytometrischen Verfahrens zur Detektion von aberranten Plasmazellen beigetragen haben.

In der durchflusszytometrischen Immunphänotypisierung werden normale und aberrante/klonale Plasmazellen zunächst anhand ihrer Forward-/Side-Scatter-Charakteristika und der nahezu einzigartig hohen Expression von CD38 und CD138 identifiziert. Die Abgrenzung von normalen und aberranten Plasmazellen erfolgt anhand typischer aberranter Expressionsprofile [68], [42], [67]. Hierzu zählen beispielweise die Überexpression von CD56 und Verlust von CD19, CD45, CD27 und CD81. Da diese aberranten Expressionsprofile zwischen den Patienten und sogar bei einem einzelnen Patienten im Verlauf variieren können, kann die intrazelluläre Leichtkettenfärbung die Identifikation des aberranten Plasmazellklons erheblich erleichtern. Während normale Plasmazellen keine Leichtkettenrestriktion zeigen, sind Myelomzellen auf eine Leichtkette (kappa oder lambda) restringiert und können somit leichter detektiert werden. Neben der Detektion des malignen Plasmazellklons bei Erstdiagnose kann die durchflusszytometrische Immunphänotypisierung im Verlauf der Erkrankung dazu beitragen potenzielle Zielstrukturen für verfügbare Antikörper zu identifizieren (vgl. [Kapitel 10](#) Rezidivdiagnostik).

## 7.8. Bildgebende Verfahren

Prof. Dr. Stefan Delorme, Prof. Dr. Tim Weber, Bettina Beuthien-Baumann, Prof. Dr. Jens Hillengaß, Prof. Dr. med. Thorsten Derlin, Prof. Dr. Constantin Lapa

### 7.8.1. Einführung

Ein symptomatisches Multiples Myelom (MM) liegt gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) unter anderem vor, wenn die Erkrankung zu einer Schädigung des mineralisierten Knochens geführt hat [35]. Diese besteht in einer lokalen Destruktion des spongiosen oder kortikalen Knochens (Osteolyse\*) durch einen herdförmigen Befall mit Myelomzellen, eventuell in Verbindung mit einer pathologischen Fraktur oder einem Durchbruch der Kortikalis und Vordringen des Tumorherds in die angrenzenden Weichteile. Zusätzlich zeigt der Nachweis von mehr als einem myelomtypischen Herdbefund im Knochenmark von mehr als 5 mm Durchmesser in der Magnetresonanztomographie (MRT) ein MM an, und zwar auch dann, wenn keine korrespondierende Destruktion des mineralisierten Knochens in der Computertomographie (CT) erkennbar ist [35]. Eine Osteoporose kann zwar durch das MM verursacht sein, stellt aber allein kein Kriterium einer symptomatischen Erkrankung dar, weil sie in der meistbetroffenen Altersgruppe häufig durch das Alter oder die Menopause bedingt ist. Ein starker Myelombefall des Achsenskeletts (Kopf, Wirbelsäule und Becken) kann zu einer generalisierten Destruktion der Spongiosa der Wirbelkörper führen, die einer Osteoporose gleicht. Wenn in Verbindung mit einer hochgradigen Rarefizierung der vertebralen Spongiosastruktur zugleich ein dichter Befall des Knochenmarks durch das MM nachweisbar ist, kann dies daher in Einzelfällen als Knochendestruktion und damit Ausdruck einer symptomatischen Erkrankung bewertet werden. Primär in den Weichteilen gelegene Myelomherde sind selten und können als Myelom-definierender Befund gewertet werden, wenn sie histologisch als Myelomherd gesichert wurden [35]. Sie sind typischerweise Ausdruck einer fortgeschrittenen und aggressiven Erkrankung.

Bildgebende Verfahren dienen dazu, zum einen den Zustand des mineralisierten Knochens, zum anderen das Vorliegen eines Myelombefalls im Knochenmark oder in den extraossären Weichteilen zu beurteilen. Eine Beurteilung des mineralisierten Knochens erfolgt vorzugsweise mit der CT, welches die Einschätzung des Ausmaßes der Schädigung des mineralisierten Knochens und die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen ermöglicht [70]. Das Ausmaß eines Befalls des Knochenmarks oder der extraossären Weichteile durch das MM wird mit Hilfe der MRT oder der Positronenemissionstomographie (PET) mit 18-Fluordeoxyglukose (FDG) beurteilt [69].

\*Sklerotische Varianten monoklonaler Plasmazellerkrankungen sind selten und werden u.a. beim sog. POEMS-Syndrom (Abkürzung für Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen (Skin)) beobachtet. Diese Varianten werden in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt.

#### 7.8.1.1. Kennzeichen myelomtypischer Läsionen in CT, MRT und PET

CT:

- Herd mit muskeläquivalenten Dichtewerten innerhalb vorwiegend fetthaltigen Knochenmarks.
- Umschriebene Destruktion der Spongiosa mit muskeläquivalenten Dichtewerten im Inneren und ohne Randsklerose.

- Der Kortikalis im Markraum der Dia-, Meta- oder Epiphyse anliegender Herd mit muskeläquivalenten Dichtewerten und mit umschriebener endostealer Destruktion der angrenzenden Kortikalis („Scalloping“). Bei vollständiger Destruktion der Kortikalis evtl. Vordringen des Herdes in die angrenzenden Weichteile (sekundär extraossärer Befall).
- Bei stark fortgeschrittener Osteoporose mit nur noch weitmaschigem Trabekelwerk mit fetthaltigen Zwischenräumen kann ein lokaler Befall als umschriebene Läsion mit muskeläquivalenten Dichtewerten erkennbar sein.
- Kleinere, primär extraossäre Herde sind mit der Nativ-CT in der Regel nur nachweisbar, wenn sie innerhalb von Fettgewebe oder der Lunge gelegen sind. Ein fokaler Leberbefall hebt sich möglicherweise vom Lebergewebe ab, aber dies ist nicht zuverlässig und hängt u.a. von dessen Verfettungsgrad ab. Größere primär extraossäre MM-Herde imponieren als Raumforderungen mit muskeläquivalenten Dichtewerten.

**MRT:**

- Umschriebene, T1-hypo-, T2-hyperintense, in der Diffusions-MRT mit hohen B-Werten hyperintense Läsion > 5 mm innerhalb des Knochenmarks. Das Größenkriterium von 5 mm ergibt sich hierbei aus der üblichen Schichtdicke.
- Eine Destruktion der Spongiosa ist mit der MRT in der Regel nicht nachweisbar. Da die Kortikalis aber als signalarme kompakte Struktur darstellbar ist, lässt sich deren Destruktion als endostale Arrosion vom Markraum her durch einen Myelomherd nachweisen, oder als vollständige Unterbrechung, eventuell in Verbindung mit einem Vordringen des Herdes in die angrenzenden Weichteile (sekundär extraossärer Befall).
- Ein primär extraossärer lokaler MM-Befall stellt sich in der Nativ-MRT als T2-signalreicher Herd dar. In der DWI ist er signalreich.

**PET/CT:**

- Fokale, vermehrt FDG speichernde Läsion (Referenzregion Knochenmark oder Leber), die nicht durch physiologische Mechanismen erklärt werden kann, und für welche die korrespondierende CT ein morphologisches Korrelat zeigt (umschriebene Knochendestruktion, weichteildichter Herdbefund im Knochenmark oder in den Weichteilen)
- Diffus vermehrte FDG-Aufnahme im gesamten Knochenmark oder Anteilen davon (mehr als in der Leber)

### 7.8.1.2. Kennzeichen des Ansprechens oder einer Progression in CT, MRT und PET

**CT:*****Ansprechen:***

- Abnahme der Dichte innerhalb einer Osteolyse
- Ausbildung eines Sklerosesaums

***Nichtansprechen oder Progression:***

- Persistenz der muskeläquivalenten Dichtewerte innerhalb der Osteolyse
- Vergrößerung des Durchmessers der Läsion
- Zunehmende Unschärfe der Randbegrenzung

**MRT:**

***Ansprechen:***

- Normalisierung der T1- und T2-Signalintensität sowie der Intensität auf diffusionsgewichteten Aufnahmen
- Ausbildung eines T2-hypointensen Randsaums, der mit dem Sklerosesaum in der CT korreliert
- Insbesondere bei sehr großen Herden findet bei einer Response eine starke Abnahme der T1- und starke Zunahme der T2-Signalintensität statt, neben der Ausbildung eines T2-hypointensen Randsaums

***Nichtansprechen oder Progression:***

- Ausbleiben der beschriebenen Veränderungen bzw. Größenzunahme der Herde oder der befallenen Knochenmarksabschnitte

**PET:*****Ansprechen:***

- Abnahme der metabolischen Aktivität von Läsionen

***Nichtansprechen oder Progression:***

- Jede neu nachweisbare Läsion
- Fehlende Abnahme der metabolischen Aktivität von Läsionen

Eine Beurteilung des Therapieansprechens in der PET sollte beim Multiplen Myelom hierbei in Anlehnung an die Beurteilungskriterien bei malignen Lymphomen (Deauville-Kriterien und Lugano Klassifikation) erfolgen [71].



## 7.8.2. Einsatz im Verlauf der Erkrankung

### 7.8.2.1. Diagnosestellung und Staging

7.26	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung <b>soll</b> zur Erfassung des Ausmaßes der Skelettschädigung eine Ganzkörper-CT durchgeführt werden.  *CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
	Starker Konsens

7.27	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Ergänzend <b>kann</b> zur Beurteilung des Knochenmarksbefalls und möglicher extramedullärer Herde eine Ganzkörper-MRT oder PET-CT durchgeführt werden.  *CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
	Starker Konsens

7.28	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Der Stellenwert der Ganzkörper MRT und PET-CT <b>soll</b> in prospektiven klinischen Studien evaluiert werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

In symptomatischen Stadien des MM ist der Erfassung möglicher Schäden am mineralisierten Skelett der Vorrang gegenüber strahlenhygienischen Erwägungen einzuräumen. Die CT, als alleinige Untersuchung oder als Teil einer PET/CT (diagnostische Qualität vorausgesetzt) ist die am besten geeignete Methode, um Schäden am mineralisierten Knochen und hieraus möglicherweise resultierende Komplikationen nachzuweisen, wobei die PET in diesem Zusammenhang den Vorteil hat, dass auch Myelomherde, die keine Knochenschädigung verursacht haben, darstellbar sein können. Wenn in der CT oder PET/CT kein pathologischer Befund vorliegt, muss sich die Diagnose einer symptomatischen Plasmazellerkrankung aus einer renalen Schädigung, einer Anämie oder Hyperkalzämie ergeben. In solchen Fällen ist die MRT das am besten geeignete Verfahren, um einen Myelombefall im Knochenmark auch dort nachzuweisen, wo er in der CT z.B. aufgrund von Überlagerung durch den spongiösen Knochen nicht erkennbar ist. Auch ein Befall durch nicht FDG-avide Myelomherde ist mit der MRT nachweisbar. Umgekehrt ist für den Fall, dass als erstes bildgebendes Verfahren eine MRT durchgeführt wurde, die Auswirkung eines dort nachgewiesenen Myelomherdes auf den mineralisierten Knochen durch eine ergänzende CT zumindest der befallenen Skelettabschnitte zu untersuchen.

7.29	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	<p>Kriterium eines symptomatischen MM ist neben u.a. einer Einschränkung der Nierenfunktion, einer Anämie oder einer Hyperkalziämie der Nachweis eines fokalen Befalls. Hierunter ist zu verstehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens eine umschriebene, myelomtypische Destruktion des mineralisierten Knochens oder</li> <li>• Mindestens zwei myelomtypische Herde &gt;5mm in der MRT, CT oder</li> <li>• Mindestens eine Läsion mit begleitender Osteolyse in der PET-CT</li> </ul> <p>*CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>
	Starker Konsens

7.30	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Zur Unterscheidung zwischen einem symptomatischen und asymptomatischen Multiplen Myelom <i>soll</i> bei Patienten mit nicht-IG-M-MGUS, bei denen sowohl ein M-Protein im Serum &gt; 1,5 g/dl als auch eine pathologische Leichtkettenratio vorliegen sowie bei Patienten mit SMM eine Ganzkörper-CT erfolgen.</p> <p>*CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</p>
	Starker Konsens

7.31	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Wenn in der Ganzkörper-CT keine Osteolysen nachweisbar sind, soll eine Ganzkörper-MRT, ggf. alternativ MRT Wirbelsäule + Becken (wenn Ganzkörper-MRT nicht verfügbar / zu aufwendig), durchgeführt werden.</p> <p>*CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</p>
	Starker Konsens

7.32	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	<p>Alternativ <i>kann</i> anstelle einer Ganzkörper-MRT eine PET/CT mit 18-Fluordeoxyglukose durchgeführt werden.</p> <p>*CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert).</p>
	Starker Konsens

### Hintergrund

Neben Hyperkalzämie, Anämie und Niereninsuffizienz stellt der lokalisierte Schaden am mineralisierten Knochen eines der Kriterien eines symptomatischen multiplen Myeloms dar. Hinzu kommt aufgrund der Ergebnisse einer Kohortenstudie an Patienten mit SMM [72] neben serologischen und zytologischen Befunden der Nachweis von mehr als einer umschriebenen, myelomtypischen Läsion in der MRT, und zwar auch ohne korrespondierende Osteolyse. Es erscheint, auch wenn dies nicht eigens in einer Studie untersucht wurde, sinnvoll, dies Kriterium in analoger Weise auf eindeutige Herdbefunde in der CT bzw. der PET/CT anzuwenden. Ein fokaler Befall besteht entweder in einem allein aus Myelomzellen bestehenden Herd oder einer fokalen Infiltration des Knochenmarks unter Durchmischung von Myelomzellen mit den normalen Zellen des Knochenmarks. Er kann lokalisiert sein:

- innerhalb eines normalen oder anteilig diffus infiltrierten Knochenmarks innerhalb eines von Spongiosa freien Markraums, insbesondere der Dia- oder Metaphyse langer Röhrenknochen,
- innerhalb der Spongiosa eines beliebigen Knochens,
- in den an einen Knochen grenzenden Weichteile, ausgehend von einem lokalen Befall dieses Knochens (sekundär extraossärer Befall),
- in den Weichteilen in beliebiger Lokalisation ohne Verbindung zu einem Knochen (primär extraossärer Befall).

Je nach seinem individuellen osteodestruktiven Potential kann ein lokaler Befall mit einer Destruktion der Spongiosa oder der Corticalis einhergehen. Trotz eines Knochenmarkbefalls kann es vorkommen, dass in der Bildgebung keine Destruktion des mineralisierten Knochens erkennbar ist. In solchen Fällen muss man annehmen, dass der diffuse oder herdförmige Plasmazellbefall allein die Räume zwischen den knöchernen Trabekeln ausfüllt, ohne eine ausreichend starke Aktivierung von Osteoklasten und damit Knochendestruktion zu bewirken. Daher können beim SMM, wenn trotz klinischen Verdachts auf eine hohe Krankheitsaktivität die Niedrigdosis-CT unauffällig ist, Ganzkörper-MRT oder FDG-PET/CT eingesetzt werden, um einen Myelombefall auch dort nachzuweisen, wo keine Destruktion des mineralisierten Knochens vorliegt. Bei der PET/CT ist hierbei in Rechnung zu stellen, dass die Auflösung der PET begrenzt ist, und demzufolge kleine Herde dem Nachweis möglicherweise entgehen können, und dass überdies Fälle existieren, in denen Myelomherde vermutlich aufgrund des individuellen zellulären Metabolismus wenig FDG aufnehmen. Ob ein Myelominfiltrat PET-positiv ist oder nicht, hängt zunächst von zwei Faktoren ab: 1. der Aufnahme durch die einzelne Zelle, die u.a. durch die membranständigen Glukosetransporproteine und die Aktivität der Hexokinase beeinflusst wird. 2. der Zelldichte, also der Anzahl Zellen pro Volumeneinheit [75].

Gleichwohl soll die Notwendigkeit des Ausschlusses knöcherner Läsionen als Ausdruck einer symptomatischen Erkrankung am Progressionsrisiko bemessen werden. IG-M-Gammopathien entwickeln sich im Fall einer Progression regelhaft zu einem M. Waldenström, der nicht typischerweise mit knöchernen Destruktionen einhergeht, so dass hier die Notwendigkeit einer knochenspezifischen Bildgebung entfällt. Bei allen übrigen Formen der MGUS beträgt das Progressionsrisiko über die nächsten 20 Jahre bei einem M-Protein im Serum > 1,5 g/dl und einer pathologische Leichtketten-Ratio 30 %, bei nur einem dieser Risikofaktoren 20 %, und ohne Risikofaktoren nur 7 % [74]. Demzufolge ist es in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der IMWG sinnvoll [73], bei Diagnosestellung eine Bildgebung des mineralisierten Knochens mittels Ganzkörper-CT sowie des Knochenmarks mittels Ganzkörper-MRT, alternativ FDG-PET/CT (welches in einem Untersuchungsgang eine Beurteilung sowohl des mineralisierten Knochens als auch des Knochenmarks ermöglicht) bei Vorliegen zweier Risikofaktoren zu empfehlen, und die Entscheidung hierüber bei nur einem Risikofaktor

der klinischen Einschätzung des Arztes anheimzustellen. Bei Patienten ohne Risikofaktoren ist es auch mit Blick auf die Strahlenbelastung sinnvoll, eine bildgebende Diagnostik erst im Fall einer klinischen oder serologischen Progression durchzuführen.

7.33	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit solitärem skelettalem Plasmozytom <b>soll</b> eine Bildgebung mittels Ganzkörper-MRT oder FDG-PET/CT* eingesetzt werden, um weitere Manifestationen eines MM zu identifizieren.  *CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
GRADE	[76]; [77]; [78]; [79]; [80]; [81]
⊕⊕⊕⊖	Sensitivität
⊕⊕⊕⊖	Spezifität
	Starker Konsens

### Hintergrund

In einem systematischen Review zeigte die FDG PET bzw. PET/CT eine gepoolte Sensitivität von 96,0% bei einer gepoolten Spezifität von 77,8 zur Detektion intra- oder extramedullärer Läsionen, und wies insbesondere zur Detektion einer extramedullären Erkrankung eine hohe Genauigkeit auf [78]. Hierbei detektierte die PET/CT okkulte Osteolysen oder extramedulläre Läsionen, die mittels konventioneller Röntgen-Skelettstatus nicht darstellbar waren oder außerhalb des Untersuchungsfeldes einer MRT der Wirbelsäule bzw. des Beckens lagen, bei 30-50% der Patienten [84], [85], [83], [78], [77]. Die IMWG Konsensusleitlinie empfiehlt primär die PET/CT zur weiteren Abklärung bei bekanntem extramedullärem Plasmozytom, wohingegen bei ossärem Plasmozytom primär eine Bildgebung mittels MRT erfolgen soll [73]. Hinsichtlich einer möglichen prognostischen Bedeutung der FDG PET war in mehreren retrospektiven Studien der Nachweis PET-positiver Läsionen beim solitären Plasmozytom mit der frühen Entwicklung eines MM assoziiert [77], [82].

Generell sollte, wenn vorgesehen ist, zu einem späteren Zeitpunkt Untersuchungen mit der PET-CT\* durchzuführen, insbesondere für die Beurteilung des Therapieansprechens oder für die Rezidivdiagnostik, bereits zum Zeitpunkt des Stagings vor Therapiebeginn eine PET-CT durchgeführt werden, sofern sie nicht bereits vorliegt. Die FDG-PET-CT ist ein Verfahren, mit dem das Ansprechen solider Herde eines MM auf eine Therapie gut und auch früher als mit der CT oder MRT beurteilt werden kann, da bei Ansprechen auf die Behandlung die FDG-Aufnahme deutlich und frühzeitig abnimmt. Da die FDG-Avidität des MM variabel ist muss für eine verlässliche Beurteilung des Therapieansprechens die FDG-Aufnahme des unbehandelten Myeloms bekannt sein.

\*CAVE: Die PET-Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)

#### 7.8.2.2. Einschätzung der Krankheitsprognose

Plasmazellerkrankungen zeigen ein sehr variables biologisches Verhalten, so dass vielfältige Bemühungen existieren, die Prognose individuell abzuschätzen. So haben sich serologische Marker als Risikoindikatoren etabliert. Auch Befunde bildgebender Verfahren können in die Risikobewertung einfließen. Insbesondere der Herdnachweis in der MRT stellt eines der SLiM-CRAB-Kriterien einer symptomatischen Erkrankung dar. Darüber hinaus gibt es allerdings noch keine klaren Konsequenzen hinsichtlich des

klinischen Vorgehens, die sich aus prognostischen Indikatoren anderer bildgebender Verfahren ergeben.

### Hintergrund

Klinische Vorstufen des MM wie MGUS und SMM sind üblicherweise PET-negativ und zeigen keinen erhöhten Glukosestoffwechsel [87]. Beim SMM kann die PET zur Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko einer Progression zum MM beitragen [93], [96]. In einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie war eine positive FDG PET mit einem signifikant höherem Risiko der Progression (58% innerhalb von 2-Jahren) zu einem MM assoziiert und die mediane TTP war bei PET-positiven Patienten auf 1,1 Jahre verkürzt (gegenüber 4,5 Jahren bei PET-negativen Patienten) [96]. Bei Patienten mit SMM soll daher die FDG PET eingesetzt werden, um Patienten mit einem aktiven MM zu identifizieren, sofern die Niedrig-Dosis-CT unauffällig ist und eine MRT nicht durchgeführt werden kann [69].

Die Detektion mindestens einer osteolytischen Läsion mittels PET/CT erfüllt die Definition eines therapiebegründenden ossären Endorganschadens [35]. Die FDG PET/CT beinhaltet per se eine Ganzkörper-Niedrigdosis-CT. Erwartungsgemäß zeigten systematische Reviews dementsprechend die deutliche Überlegenheit der FDG PET/CT gegenüber dem konventionellen Röntgen-Skelettstatus [80], [79], welche sowohl mehr intramedulläre Läsionen detektiert als auch extramedulläre Läsionen erfasst, die der konventionelle Röntgen-Skelettstatus methodisch bedingt nicht erfassen kann und für die die alleinige native Ganzkörper-Niedrigdosis-CT weniger sensitiv ist.

Bezüglich der relativen diagnostischen Wertigkeit der sensitiven Bildgebungsmodalitäten findet sich eine limitierte Datenlage bezüglich hochwertiger vergleichender Studien. In einer prospektiven Studie, die die FDG PET/CT gegenüber der MRT in Bezug auf die Detektion ossärer Läsionen und ihre prognostische Bedeutung bei 134 Patienten mit MM verglich, war die Detektionsrate beider Methoden nicht signifikant unterschiedlich (91% gegenüber 95%) [90]. Eine systematische Übersichtsarbeit fand eine geringere Sensitivität FDG PET/CT gegenüber der MRT (47%-100% gegenüber 68%-100%), jedoch eine höhere Spezifität (62%-86% gegenüber 37%-83%) [88]. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit fand keinen signifikanten Unterschied in der gepoolten Sensitivität und Spezifität zwischen der FDG PET/CT (Sensitivität 0,91; Spezifität 0,69) und der MRT (Sensitivität 0,88; Spezifität 0,68) [95]. Das PET Signal korreliert mit der prozentualen Plasmazellinfiltration des Knochenmarks, und insbesondere die niedrigste Plasmazellinfiltrationsrate ist mit einer PET-Negativität assoziiert [92].

Die PET/CT kann initial eingesetzt werden, um wertvolle und verlässliche prognostische Informationen zu erhalten, und insbesondere Patienten mit symptomatischem MM zu identifizieren, bei denen der Erfolg einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation möglicherweise beschränkt ausfallen wird. In einer prospektiven Studie mit 239 unbehandelten Patienten, die eine Induktionstherapie gefolgt von einer Tandem ASCT erhielten, war das Vorhandensein von mehr als 3 PET-positiven Läsionen der führende unabhängige Parameter für das progressionsfreie Überleben (66% gegenüber 87% nach 30 Monaten ( $P < 0,0001$ )) und das Gesamtüberleben (73% gegenüber 90% nach 30 Monaten ( $P = 0,0002$ )) [86]. In einer unabhängigen prospektiven Studie an 192 Patienten, die eine Doppel-ASCT nach Thalidomid-Dexamethason-Induktionstherapie erhielten, waren ebenfalls die mittels PET/CT detektierte extramedulläre Erkrankung, eine hohe PET-Signalintensität ( $SUV_{max} > 4,2$ ) und das Vorhandensein von mehr als 3 PET-positiven Läsionen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Zamagni, Patriarca et al. 2011). Die prognostische Bedeutung dieser Kriterien wurde in weiteren Studien bestätigt [89], [94], auch für

ASCT-ungeeignete Patienten [97] oder vor allogener SCT [91]. Gleichwohl erfolgt die Behandlung symptomatischer MM-Patienten anhand von klar definierten Therapielinien, und Konzepte zur Individualisierung aufgrund prognostischer Einschätzungen sind nicht ausgereift. Dem entsprechend existieren auch keine prospektiven Studien hierzu.

### 7.8.2.3. Verlaufsbeobachtung asymptomatischer Stadien und von Patienten in Remission

Patienten mit asymptomatischen Stadien der Erkrankung werden mit dem Ziel im Verlauf beobachtet, einen möglichen Übergang in ein symptomatisches Stadium zu erfassen und somit zu einer rechtzeitigen Therapie beizutragen, sofern aufgrund des Risikoprofils eine Progression hinreichend wahrscheinlich ist. Auch Patienten mit symptomatischem Myelom, die sich nach erfolgreicher Therapie in Teil- oder Vollremission befinden, werden mit dem Zweck im Verlauf kontrolliert, rechtzeitig ein Rezidiv zu erkennen und dessen Behandlung zu veranlassen, bevor klinische Komplikationen eintreten. Sinnvollerweise sollte für Verlaufskontrollen dasjenige Verfahren gewählt werden, mit dem der Befall auch bei den bisherigen Untersuchungen nachgewiesen wurde, bzw. mit dem der Befund am besten von seiner Umgebung abgegrenzt werden konnte.

7.34	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei asymptomatischen Stadien des MM richten sich Zeitpunkte und Wahl des Einsatzes bildgebender Verfahren bei der Verlaufsbeobachtung nach dem Risiko für eine Progression und danach, ob eine sekretorische oder eine hypo- bzw. asekretorische Form der Erkrankung vorliegt.
	Starker Konsens

7.35	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Es <i>sollte</i> eine Ganzkörper-CT und eine sensitive Bildgebung mittels Ganzkörper-MRT oder FDG-PET/CT vom Zeitpunkt der Erstdiagnose zum Vergleich vorliegen, wobei im Falle der FDG-PET/CT die CT-Komponente in diagnostischer Qualität durchzuführen ist, so dass die alleinige Ganzkörper-CT entfallen kann.
	Starker Konsens

7.36	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei MGUS mit hohem Progressionsrisiko*, SMM oder erfolgreich behandeltem solitärem Plasmozytom ohne Anhalt für eine persistierende bzw. systemische Plasmazellerkrankung <b>sollte</b> , sofern weder klinisch noch serologisch ein Verdacht auf eine Progression besteht, jährlich über 5 Jahre eine Ganzkörper-MRT oder Ganzkörper-CT kombiniert mit MRT der Wirbelsäule und des Beckens erfolgen.  *CAVE: Die GK-MRT- Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
	Konsens

7.37	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Falls auch in diesem Zeitpunkt weder klinisch, serologisch oder in der Bildgebung eine Progression eintritt, <b>sollten</b> weitere bildgebende Untersuchungen erst wieder bei klinischem oder serologischem Verdacht auf Progression erfolgen.
	Starker Konsens

7.38	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei serologischer oder klinischer Progression in ein symptomatisches Stadium <b>soll</b> im Interesse einer besseren Vergleichbarkeit die gleiche Diagnostik wie bei Initialdiagnose (Verweis auf Empfehlung 7.27) erfolgen.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Initial sollten sowohl eine MRT und eine CT vorliegen, wobei die CT dem Ausschluss einer Schädigung des mineralisierten Knochens dient. Die Wahrscheinlichkeit der Progression bei der MGUS beträgt ca. 1 % im Jahr. Sofern keine serologischen Hinweise auf ein erhöhtes Progressionsrisiko vorliegen, erfolgt die weitere Verlaufskontrolle allein klinisch und serologisch; regelmäßige bildgebende Untersuchungen können bei diesen Patienten weder aus strahlenhygienischen noch aus ökonomischen Gründen empfohlen werden, zumal sie auch subjektiv eine Belastung darstellen würden. Risikofaktoren für eine Progression bei der MGUS sind ein monoklonales Protein  $\geq 15$  g/l, ein abnormaler Quotient der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum sowie das Vorliegen einer nicht-IgG-MGUS. Beim Nachweis aller drei Risikofaktoren ist von einem Hochrisiko-MGUS auszugehen. Wenn hingegen ein SMM mit ca. 10 % jährlicher Progressionswahrscheinlichkeit oder serologische Risikoindikatoren vorliegen, sind zusätzliche jährliche bildgebende Untersuchungen empfehlenswert – auch, da noch nicht abzusehen ist, ob möglicherweise eine hyposekretorische Form des MM vorliegt, bei der eine Progression einer allein klinischen und serologischen Verlaufskontrolle entgehen würde. Auch hierbei sollte zur Vermeidung hoher kumulativer Strahlendosen Verlaufskontrollen bis zur klinischen Progression (serologisch oder in einer Knochenmarksbiopsie, Auftreten einer Anämie, Hyperkalziämie, Einschränkung der Nierenfunktion, Fraktur ohne adäquates Trauma,

neu aufgetretene Knochenschmerzen) mit der MRT erfolgen, bis hier ein lokaler Befall erstmals bemerkt wird, oder bis ein generalisierter, diffuser Befall erstmals auftritt oder erkennbar stark fortschreitet. Sobald tatsächlich eine Progression eintritt, sollte eine CT durchgeführt werden, da hiermit am besten die Auswirkungen auf die Knochen und deren Stabilität zu ermesen sind. Alternativ kann eine FDG-PET/CT eingesetzt werden, sofern deren CT-Komponente in diagnostischer Qualität akquiriert wird. Dies ist dann sinnvoll, wenn geplant ist, auch das Ansprechen auf die anstehende Therapie mit der FDG-PET/CT zu kontrollieren. Wenn für die Therapieverlaufskontrollen hingegen die MRT geplant ist, reicht in der Regel die MRT, mit der die Progression diagnostiziert wurde, als Basis aus.

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass die MRT sensitiver als die CT ist. Dies bedeutet zum einen, dass ein in der MRT nachgewiesener Herd nicht notwendigerweise mit einer in der CT sichtbaren lokalen Schädigung des mineralisierten Knochens verbunden ist, und zugleich, dass ein in der CT sichtbarer, MM-bedingter Knochenschaden grundsätzlich auch in der MRT ein Korrelat zeigen sollte, sofern deren Qualität auch für sehr kleine Herdbefunde ausreicht (s.u). Auch ist anzunehmen, dass zumindest in einem Teil der Fälle ein neu aufgetretener Herd in der MRT dem Eintreten eines manifesten Schadens am mineralisierten Knochen vorausgeht, und dass dieser durch eine rechtzeitig begonnene Therapie verhütet werden kann [100].

Grundsätzlich sollte man annehmen können, dass ein lokaler Myelombefall, der zu einer Destruktion des mineralisierten Knochens führt, auch in der MRT nachweisbar sein sollte, und dass insbesondere für Patienten mit MGUS und geringem Progressionsrisiko die CT zur Begrenzung der Strahlendosis zugunsten der MRT verlassen werden könnte. Dies setzt allerdings voraus, dass die MRT-Bilder mit hoher Ortsauflösung, hohem Kontrast und weitgehend artefaktfrei vorliegen. Dem sind allerdings Grenzen gesetzt, weil bei der Ganzkörper-MRT derzeit qualitative Zugeständnisse unausweichlich sind, um die Untersuchungen in einer für Patienten tolerablen und auch wirtschaftlich vertretbaren Zeit durchzuführen. Daher wird zunächst weiterhin empfohlen, auch bei Patienten mit MGUS zumindest bei Erstvorstellung eine Ganzkörper-CT durchzuführen, bis der Nachweis erbracht ist, dass die MRT gleichermaßen zum Ausschluss von Osteolysen geeignet ist.

Wirbelkörperfrakturen ohne adäquates Trauma stellen bei Patienten mit bis dahin asymptomatischen Plasmazellerkrankungen ein diagnostisches Problem dar, weil sie zwar durch eine lokale Destruktion durch einen Myelomherd bedingt sein können, zugleich aber in der typischen Altersgruppe der Patienten eine Osteoporose aus benigner Ursache häufig ist. In solchen Fällen kann mit Hilfe der MRT einschließlich diffusionsgewichteter Sequenzen versucht werden, eine MM-bedingte von einer allein osteoporotischen Fraktur zu unterscheiden. Mit der PET ist in der frühen Phase nach der Fraktur eine Unterscheidung infolge einer reaktiv erhöhten Stoffwechselaktivität schwierig, mit der CT oder dem konventionellen Röntgen in der Regel überhaupt nicht möglich. Mit der MRT hingegen ist ein Aufschluss über die Zusammensetzung des Knochenmarks möglich, insbesondere hinsichtlich einer Dominanz einer fettigen (bei der Osteoporose) oder einer zellreichen Komponente in der Läsion selbst und im gesamten axialen Knochenmark. Zudem bietet die diffusionsgewichtete MRT die Möglichkeit, zwischen einem reaktiven Ödem und einer Vermehrung der Zellularität zu unterscheiden, die beide sonst gleichermaßen eine Erhöhung der Signalintensität auf T2-gewichteten Bildern bedingen. Dies konnte für pathologische Frakturen infolge von Metastasen solider Tumoren gezeigt werden [101], [98], [99].

Bei Patienten mit SMM oder high-risk-MGUS, die bei jährlichen bildgebenden Kontrollen über 5 Jahre ohne erkennbare Progression in den serologischen und bildgebenden



Befunden geblieben sind, wurde beobachtet, dass das Progressionsrisiko auf jenes des low-risk-MGUS absinkt. Daher muss man annehmen, dass bei ihnen trotz der Risikokonstellation und dem Krankheitsstadium eine wenig aggressive Variante vorliegt [74]. Daher ist es bei diesen Patienten gerechtfertigt, auf weitere bildgebende Kontrollen zu verzichten und diese erst wieder aufzunehmen, wenn sich klinisch oder serologisch der Verdacht auf eine Progression ergibt.

#### 7.8.2.4. Beurteilung des Therapieansprechens

7.39	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Beim symptomatischen MM <i>sollte</i> zur Beurteilung des Therapieansprechens und als Grundlage für spätere Verlaufskontrollen dasjenige bildgebende Verfahren gewählt werden, mit dem der ursprüngliche Befund am besten bzw. am deutlichsten erkennbar war.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Die Bildgebung begleitend zur Therapie dient im Wesentlichen zwei Zwecken: Zum einen soll die Wirksamkeit der Therapie beurteilt werden, denn wenn nach der Behandlung vitale Infiltrate verbleiben, ist eine erneute Progression absehbar. Die betroffenen Patienten verdienen somit erhöhte Wachsamkeit, insbesondere wenn suspekta Herde in kritischen Lokalisationen vorliegen. Derzeit gibt es allerdings noch keinen Beleg dafür, dass eine unmittelbare Änderung des Therapieregimes noch vor Eintritt der Progression vorteilhaft ist, so dass auf die Ergebnisse entsprechender Studien gewartet werden muss. Zum anderen aber setzt die Diagnose einer erneuten Progression voraus, dass ein posttherapeutischer Befund vorliegt, dessen Interpretation zugleich nur im Blick auf den Ausgangsbefund vor Einsetzen der Behandlung sinnvoll möglich ist. Aufgrund dieser Erwägungen sollte im Zusammenhang mit einer Therapie, insbesondere einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, eine Bildgebung zur Beurteilung des Therapieansprechens zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden:

- Vor Therapie
- 100 Tage nach autologer Stammzelltransplantation; bzw. 9-12 Monate nach Therapiebeginn beim nicht transplantierten Patienten
- Zum Zeitpunkt eines vermuteten Rezidivs bzw. einer Progression

Die Bildgebung sollte mit demjenigen Verfahren durchgeführt werden, mit dem der ursprüngliche Befund am besten bzw. am deutlichsten erkennbar war. Falls mit dem Verfahren eine Beurteilung des Verlaufs nur eingeschränkt möglich ist, kann eines der beiden anderen Verfahren ggf. ergänzend eingesetzt werden. Im weiteren Verlauf sollte eine Bildgebung aus klinischer Indikation bzw. bei Verdacht auf weitere Progression erfolgen. Grundsätzlich ist es hierbei sinnvoll, dasjenige bildgebende Verfahren zu wählen, mit dem zuvor die therapiepflichtige Erkrankung vollständig und mit der größten Zuverlässigkeit erfasst wurde. Die MRT ist besser als die CT geeignet, die Wirksamkeit einer Therapie bzw. den Remissionsgrad zu erfassen, da es bei Osteolysen durch das MM im Unterschied zu denen infolge von Metastasen solider Tumoren auch bei vollständiger Inaktivierung des Herdes nicht regelmäßig zu einer Ausheilung und Remineralisierung kommt. In der CT kann die Wirksamkeit der Therapie nur anhand der Abnahme der Dichtewerte innerhalb der Osteolyse erfasst werden. Im Vergleich zur

MRT zeigten sich für die PET in mehreren Studien eine schnellere Befundnormalisierung und signifikant weniger falsch-positive Befunde [102], [69], [90]. In der IMAJEM Studie war zudem eine Normalisierung des PET Signals signifikant mit einem besseren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert (2-Jahres-Gesamtüberleben 94,2% gegenüber 72,9% bei Patienten ohne Normalisierung des PET Signals), wohingegen Änderungen in der MRT keine prognostische Bedeutung für das progressionsfreie Überleben oder Gesamtüberleben hatten [90]. Allerdings wurde in dieser Studie durch die MRT lediglich das Achsenskelett erfasst, sodass PET/CT- und MRT-Befunde nur mit Einschränkungen verglichen werden konnten. Eine Ausgangsuntersuchung vor Beginn der Therapie ist jedoch für eine adäquate Beurteilung des Therapieansprechens mittels FDG PET im Verlauf erforderlich, da ca. 10 % der Patienten initial einen falsch-negativen PET-Befund aufgrund einer geringen Expression der Hexokinase-2 und eines resultierend geringen Glukosestoffwechsels aufweisen [75].

Sofern eine Vollremission erreicht wurde, und kein hypo- oder asekretorisches MM vorliegt, sind klinische und serologische Verlaufskontrollen ausreichend, so dass regelmäßige bildgebende Untersuchungen nicht regelhaft empfohlen werden.

7.40	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Bei hyposekretorischem oder asekretorischem MM sowie bei MM mit Weichteilbefall <b>sollte</b> zur Verlaufskontrolle etwa alle 6 Monate die gleiche bildgebende Diagnostik wie bei Initialdiagnose erfolgen.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Beim hypo- oder asekretorischen MM ist das Risiko beträchtlich, dass eine Progression einer allein klinischen und serologischen Verlaufskontrolle entgehen würde, so dass bildgebende Verlaufskontrollen empfohlen werden. Hierbei sind die empfohlenen Intervalle kürzer als beim SMM oder Hochrisiko-MGUS, um der zu erwartenden höheren Aktivität der Erkrankung Rechnung zu tragen. Als Verfahren wird die MRT empfohlen, da sie sensitiver als die CT ist. Auch ist der strahlenhygienische Grundsatz zu berücksichtigen, dass gleich oder gar besser geeigneten Methoden gegenüber der Anwendung ionisierender Strahlen der Vorzug zu geben ist. Regelmäßige bildgebende Verlaufskontrollen werden auch für Patienten empfohlen, bei denen extraskellettale Herde vorliegen, da ihre Prognose ungünstig ist, und bei ihnen davon ausgegangen werden muss, dass die Krankheit rascher und aggressiver verläuft. Je nach lokaler Verfügbarkeit und Expertise kann eine FDG-PET-CT anstelle der MRT durchgeführt werden, da sie ähnlich sensitiv für solide MM-Herde ist. Wenn die im Rahmen der PET-CT akquirierten CT-Bilder gemäß den Empfehlungen in [Kapitel 7.8](#) diagnostisch geeignet sind, kann sie auch die alleinige diagnostische Ganzkörper-CT ersetzen.

Die Möglichkeiten, nach Therapie eine Restaktivität der Erkrankung einzuschätzen, sind beim hypo- oder asekretorischen MM äußerst eingeschränkt. Wenn die Einschätzung der Wirksamkeit der vorausgegangenen Therapie mit der CT und MRT nicht hinreichend sicher möglich, mit Blick auf das unmittelbare weitere Vorgehen aber vordringlich ist, stellt die PET-CT mit 18-FDG ein aussagekräftiges Verfahren dar, da es unter Therapie zu einer Minderung der FDG-Aufnahme im MM kommt, noch bevor sich Größe, Dichte bzw. Signalintensität in der CT bzw. MRT ändern.

Die Behandlung mit Wachstumsfaktoren kann zur Ansiedlung von hämatopoetischem Knochenmark auch außerhalb des Achsenskeletts und zur Verdrängung des Fettmarks durch hämatopoetisches Knochenmark führen. Damit verbunden ist eine Zunahme der FDG-Avidität im gesamten hämatopoetischen Knochenmark. Weder in der MRT noch in der FDG-PET/CT können diese Befunde von diffusen oder fokalen Residuen oder Rezidiven des multiplen Myeloms unterschieden werden. Auch können tatsächliche Myelomherde durch eine Stimulation des umliegenden hämatopoetischen Knochenmarks maskiert werden. Nach der Europäischen Leitlinie für FDG PET/CT in der Onkologie V. 1.0 findet sich der Hinweis, dass die vermehrte FDG-Aufnahme infolge einer Stimulation durch Wachstumsfaktoren nicht länger als ca. 2 Wochen anhält [103], wobei hierfür keine Evidenz angeführt wird. Unabhängig davon, wieweit dies die Realität trifft, ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass auch nach Normalisierung der FDG-Aufnahme hämatopoetisches Knochenmark in atypischen Lokalisationen persistieren und somit in der CT oder MRT deutlich länger nachweisbar sein kann. Grundsätzlich ergibt sich hieraus, dass insbesondere nach Behandlung mit Wachstumsfaktoren die Befunde sowohl in der MRT als auch der FDG-PET/CT mit Vorsicht und unter Berücksichtigung aktueller serologischer und ggf. zytologischer Befunde interpretiert werden müssen.

#### 7.8.2.5. **Bildgebung im Rezidiv und in der Progression**

Ein Rezidiv bzw. eine Progression kann sich vielfältig präsentieren. Es kann im Rahmen einer geplanten bildgebenden Kontrolle eine Zunahme der Tumorlast oder ein Wachstum eines Lokalbefundes ergeben, oder es kann ein Anstieg der serologischen Aktivitätsparameter sein, dem in der Bildgebung nachgegangen werden soll. Weiterhin kann ein Rezidiv zunächst klinisch aufgrund von Schmerzen oder Frakturen auffallen. Entsprechend verschieden sind die Konsequenzen für die Bildgebung. Grundsätzlich kann mit Hilfe der PET/CT<sup>s</sup>, der Ganzkörper-MRT und der Ganzkörper-CT im serologischen Rezidiv -abhängig von den zuvor verwendeten Untersuchungsmodalitäten- ein Überblick über das Tumolvolumen gewonnen und somit eine prognostische Aussage getroffen sowie eine neue Baseline für die zukünftige Beurteilung des Therapieansprechens erstellt werden. Die PET ermöglicht in diesem Zusammenhang eine Erfassung der metabolischen Aktivität [104], [105], [107], [73].

##### **Hintergrund**

Wie bereits beim Staging kann mit MRT, CT oder PET die Tumorlast mit allen Vorzügen und Einschränkungen beurteilt werden. Der prognostische Nutzen der PET (Anzahl fokaler Läsionen, Vorhandensein von extramedullären Läsionen, metabolisches Tumolvolumen) bleibt auch im Rezidiv der Erkrankung [104], [105] bzw. vor allogener Stammzelltransplantation [91], [106] bestehen. Bei PET-positiver (SUVmax > 4.2) konventionell definierter CR konnte in einer retrospektiven Analyse bei 12% der Patienten mittels PET/CT ein serologisch unbemerkter Progress der Erkrankung detektiert werden [107], [108]. Allerdings ergibt es noch keine Daten, die eine therapeutische Konsequenz für diese frühe Rezidivdetektion belegen.

---

<sup>s</sup> CAVE: Die PET-Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)

7.41	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei im Bereich des Achsenskeletts lokalisierten, neu aufgetretenen oder zunehmenden Schmerzen sowie Frakturen <b>sollte</b> zur Klärung der Ursachen und Erfassung einer möglichen Gefährdung der Stabilität der betroffenen Skelettabschnitte eine CT der betroffenen Region erfolgen.
	Starker Konsens

7.42	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Symptomen im Bereich des Extremitätenskeletts <b>soll</b> zunächst eine Abklärung mittels konventioneller Röntgendiagnostik, abhängig von der Lokalisation ggf auch Osteo-CT erfolgen.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Wenn klinische Beschwerden oder offensichtliche Komplikationen zur Diagnose eines Rezidivs oder einer Progression führen, ist die Diagnostik darauf gerichtet, schnell und zweckmäßig das Ausmaß des Befundes und eine Gefährdung der knöchernen Stabilität und vitaler Strukturen wie des Rückenmarks zu erfassen, um zügig Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden und zur Verhütung schwerwiegender, weiterer Komplikationen ergreifen zu können.

### 7.8.2.6. Beurteilung einer minimalen Resterkrankung (minimal residual Disease, MRD)

7.43	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Ergänzend zur Diagnostik zum Ausschluss einer MRD <b>soll</b> im Rahmen klinischer Studien eine bildgebende Diagnostik mittels PET-CT oder Ganzkörper-MRT erfolgen, um residuelle Tumorherde zu erkennen, die mit der Knochenmarkpunktion nicht erfasst wurden.  *CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
	Starker Konsens

### Hintergrund

Das Fehlen einer MRD (MRD-Negativität) stützt sich auf das Fehlen makroskopischer Tumorresiduen in der Bildgebung sowie zentral auf Befunden aus einer Knochenmarksbiopsie, üblicherweise aus dem Beckenkamm. Da das MM das Knochenmark nicht gleichförmig befällt, ist die Knochenmarksbiopsie nicht zwangsläufig repräsentativ, so dass für die Absicherung der Diagnose der MRD-Negativität die Möglichkeiten der Bildgebung ausgeschöpft werden sollte. Am meisten Erfahrungen bestehen hierbei international mit der PET/CT [90]. Dass zu dem Zeitpunkt, zu dem die Möglichkeit einer MRD diskutiert wird, in der CT oder MRT keine

myelomtypischen Läsionen nachweisbar sind, kann in diesem Zusammenhang vorausgesetzt werden. Die diffusionsgewichtete MRT hat infolge ihrer hohen Auflösung das Potential, auch kleine Herde nachzuweisen, aber die Erfahrungen hiermit sind noch zu begrenzt, um ihren Beitrag zur MRD-Diagnostik einschätzen zu können. Um zu vermeiden, dass in großer Zahl unspezifische Befunde erhoben werden, sind ein hoher technischer Standard bei der Datenakquisition, der Verarbeitung (insbesondere Erstellung von ADC-Parameterkarten) und hohe Expertise des befundenden Arztes erforderlich, was derzeit noch nicht in der Breite vorausgesetzt werden kann.

### 7.8.3. Diagnostische Verfahren

#### 7.8.3.1. CT

Die Ganzkörper-Low-Dose-Computertomographie mit sagittalen und koronaren Rekonstruktionen ist primär indiziert zur Untersuchung des mineralisierten Knochens. Bei der Erstuntersuchung kann zur Erstellung eines möglichst hochwertigen Ausgangsbefunds eine Untersuchung in Standarddosis erwogen werden. Verlaufsuntersuchungen hingegen sollten zur Begrenzung der kumulativen Strahlendosis in Low Dose Technik erfolgen.

#### 7.8.3.1.1. Anforderungen an die Durchführung

7.44	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Ein konventioneller Röntgen-Skelettstatus <i>sollte</i> zugunsten einer Ganzkörper-Computertomographie verlassen werden. Die Indikation zur konventionellen Röntgenaufnahme aus klinischer Indikation (z.B. Schmerzen, Frakturen) bleibt hiervon unberührt.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Die Computertomographie ist für die Patienten wesentlich schneller und weniger aufwendig als ein Röntgen-Skelettstatus, der insbesondere in fortgeschrittenen Stadien infolge häufiger Neupositionierungen auch mit Schmerzen verbunden sein kann. Die Sensitivität der Computertomographie ist höher als die der konventionellen Röntgenbildgebung, insbesondere im Achsenskelett [70]. Zudem konnte gezeigt werden, dass für Patienten, die gemäß Röntgen-Skelettstatus zunächst die Diagnose eines SMM erhalten hatten, der Nachweis von knöchernen, lokalen Läsionen mit der CT (die also dem Röntgen-Skelettstatus verborgen waren) mit einer kürzeren Zeit bis zur Progression verbunden war, verglichen mit jenen Patienten mit SMM, bei denen auch die CT keine knöchernen Läsionen zeigte [70]. Um hohe kumulative Dosen zu vermeiden, soll die Computertomographie in Niedrigdosis- (Low-Dose-) Technik durchgeführt werden, zumal der hohe intrinsische Kontrast zwischen mineralisiertem Knochen gegenüber Weichteilen und Markräumen das vermehrte Bildrauschen ausgleicht, und die Bilder ohne nennenswerte Einschränkungen beurteilt werden können. Lediglich die Erstuntersuchung kann im Interesse eines Basisbefundes mit möglichst hoher Qualität in Standardtechnik erfolgen. Die konventionelle Projektionsradiographie dient weiterhin zur schnellen und gezielten Abklärung neu auftretender Schmerzen, zum Nachweis von Frakturen oder größeren Osteolysen im Bereich der Extremitäten.

Wenn die Arme auf der Liege ruhen und damit auf gleicher Höhe wie die Wirbelsäule liegen, muss man mit Aufhärungsartefakten rechnen, die die Bildqualität insbesondere der Wirbelkörper beeinträchtigen, zu niedrige Dichtewerte und damit osteoporotische Veränderungen oder sogar Knochendestruktionen vortäuschen können. Der einfachste Weg, dies zu vermeiden, ist, entweder die Hände vor dem Leib zu verschränken oder mit den Händen vor dem Leib z.B. ein Tuch oder eine Schaumstoffplatte zu greifen. Hierdurch werden die Oberarme von der Unterlage angehoben und vermieden, dass die Arme mit der unteren BWS und oberen LWS in einer Linie liegen, was zu Aufhärungsartefakten führen würde. Diese täuschen u.a. eine erniedrigte Dichte der betreffenden Wirbel und damit eine Osteoporose vor und verursachen Streifenartefakte, die insbesondere bei multiplanaren Rekonstruktionen die Beurteilung erheblich erschweren können [109].

Die Bilder sollen als transversale Schichten sowie als koronare und sagittale Rekonstruktionen vorliegen, und zwar im Weichteilfenster nach Rekonstruktion mit einem glättenden und im Knochenfenster nach Rekonstruktion mit einem kantenbetonenden Faltungskern. Als relevant für die Diagnose einer Osteolyse gilt ein Defekt in der Spongiosa ab einem Durchmesser von 5 mm. Gegen eine myelombedingte Osteolyse sprechen ein sklerotischer Randsaum und ein Dichtewert von weniger als 20 Hounsfield-Units bzw. negative Dichtewerte im Inneren des Defekts. Frühe Läsionen des kortikalen Knochens sind endostale Erosionen von wenigen mm Tiefe. Diese sind in sagittalen oder koronaren Rekonstruktionen besser erkennbar als auf den transversalen Quellbildern. Die Schichten müssen also ausreichend dünn sein, um diese Details aufzulösen und auch sagittale und koronare Rekonstruktionen zu erzeugen, die keine erkennbaren, schichtbedingten Stufenbildungen aufweisen. Dies kann z.B. erreicht werden, indem 1,5 mm dicke Schichten überlappend rekonstruiert werden, d.h. mit einem Schichtabstand von weniger als 1,5 mm. Sagittale Rekonstruktionen sind außerdem erforderlich, um pathologische Veränderungen im Gefüge der Wirbelsäule und eine Gefährdung der Strukturen im Spinalkanal zu erkennen. Die transversalen Schichten sollten sowohl mit einem kantenbetonenden (für die Darstellung im Knochenfenster) als auch für die Darstellung im Weichteilfenster mit einem Weichteilalgorithmus berechnet werden. Hierdurch ist im Knochenfenster die beste Darstellung von Strukturveränderungen der Spongiosa und im Weichteilfenster die zuverlässigste Einschätzung der Dichte des Gewebes innerhalb von Osteolysen und in den knöchernen Markräumen möglich. Für die Erzeugung sagittaler und koronarer Rekonstruktionen sollten als Quellbilder stets überlappende transversale Bilder verwendet werden, die mit einem Weichteilalgorithmus berechnet wurden [109].

## 7.8.3.1.2. Befundung und Interpretation

7.45	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei der CT bei Plasmazellerkrankungen sollten folgende Befunde erhoben werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das Vorliegen oder Fehlen umschriebener, myelomtypischer knöcherner Destruktionen,</li> <li>2. Dichte in den Markräumen der langen Röhrenknochen,</li> <li>3. Frakturen,</li> <li>4. Infiltration oder Kompression benachbarter Strukturen,</li> <li>5. Hinweis auf extramedulären Befall.</li> </ol>
	Starker Konsens

**Hintergrund**

Ein diffuser Befall des Knochenmarks ist im spongiösen Knochen z.B. der Wirbelkörper schwer zu erkennen, sofern nicht eine äußerst grobmaschige Osteoporose vorliegt. Zuverlässig erkennbar ist er hingegen in den Markräumen der langen Röhrenknochen. Die Beurteilung der Dichte des Markraums erfolgt durch Vergleich mit dem subkutanen Fett- und dem Muskelgewebe. In langen Röhrenknochen kann zusätzlich die distale Diaphyse zum Vergleich herangezogen werden, die in den meisten Fällen nicht befallen ist. Ist die Dichte des Markraums höher als die des subkutanen Fettgewebes, aber geringer als die der Muskeln, spricht dies für einen leichten bis mäßigen Befall durch das MM. Ist sie gleich oder höher als die der Muskeln, entspricht dies einer hochgradigen Infiltration („packed bone marrow“). Mögliche benigne Ursachen einer Dichteerhöhung im Markraum sollten stets differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Die wichtigsten sind:

- Verzögerte fettige Konversion des hämatopoetischen Knochenmarks. Dies ist bei jungen Patienten der Fall, wird aber auch in höheren Altersgruppen (bis ins 6. Lebensjahrzehnt) beobachtet.
- Regeneration des Knochenmarks in atypischer Lokalisation, insbesondere nach durch Chemotherapie induzierter Aplasie wie z.B. nach allogener Stammzelltransplantation.
- Ablagerung von Amyloid

Der Nachweis von mindestens einer herdförmigen Destruktion des mineralisierten Knochens ist ein Kriterium für ein symptomatisches Multiples Myelom. Kennzeichen einer myelomtypischen Läsion in der Nativ-CT sind:

- Herd mit muskeläquivalenten Dichtewerten innerhalb vorwiegend fetthaltigen Knochenmarks.
- Umschriebene Destruktion der Spongiosa mit muskeläquivalenten Dichtewerten im Inneren und ohne Randsklerose.
- Der Kortikalis im Markraum der Dia-, Meta- oder Epiphyse anliegender Herd mit muskeläquivalenten Dichtewerten und mit umschriebener endostealer Destruktion der angrenzenden Kortikalis („Scalloping“). Bei vollständiger Destruktion der Kortikalis evtl. Vordringen des Herdes in die angrenzenden Weichteile (sekundär extraossärer Befall).

- Bei stark fortgeschrittener Osteoporose mit nur noch weitmaschigem Trabekelwerk mit fetthaltigen Zwischenräumen kann ein lokaler Befall als umschriebene Läsion mit muskeläquivalenten Dichtewerten erkennbar sein.
- Kleinere, primär extraossäre Herde sind mit der Nativ-CT in der Regel nur nachweisbar, wenn sie innerhalb von Fettgewebe oder der Lunge gelegen sind. Ein fokaler Leberbefall hebt sich möglicherweise vom Lebergewebe ab, aber dies ist nicht zuverlässig und hängt u.a. von deren Verfettungsgrad ab. Größere primär extraossäre MM-Herde imponieren als Raumforderungen mit muskeläquivalenten Dichtewerten.

Anhand der CT ist die Beurteilung des Verlaufs und des Therapieansprechens besser möglich als mit dem Röntgen-Skelettstatus, zumal auch bei einer Response in vielen Fällen keine vollständige Remineralisierung des Defekts stattfindet. Hinweise für eine Response in der CT sind:

- Abnahme der Dichte innerhalb einer Osteolyse
- Ausbildung eines Sklerosesaums

Hinweise auf eine fehlende Response oder eine Progression sind:

- Persistenz der muskeläquivalenten Dichtewerte innerhalb der Osteolyse
- Vergrößerung des Durchmessers der Läsion
- Zunehmende Unschärfe der Randbegrenzung

### 7.8.3.2. MRT

Die MRT stellt eine Methode zur Beurteilung der nicht mineralisierten Anteile des Skelettsystems und auch der übrigen Weichteile dar. Ihr Vorzug ist, dass eine Beurteilung des Knochenmarks auch dort möglich ist, wo in der CT eine Aussage wegen der Überlagerung durch den spongiösen Knochen nur schwer möglich ist, insbesondere im Achsenskelett und in den Epi- und Metaphysen langer Röhrenknochen. Sie ist nicht mit einer Belastung durch ionisierende Strahlung verbunden, aber Einschränkungen können sich z.B. bei metallischen Fremdkörpern oder implantierten elektronischen Hilfsmitteln ergeben. Zudem ist die Dauer von MRT-Untersuchungen in Betracht zu ziehen, so dass die Verfügbarkeit u.U. begrenzt ist. Die MRT ist eine überaus sensitive Untersuchungsmodalität, die im Vergleich mit der FDG-PET/CT deutlich weniger spezifisch ist, indem die Unterscheidung von Myelominfiltraten von degenerativen oder anderen unspezifischen Befunden schwierig ist. Aufgrund der Komplexität der Untersuchungstechnik erfordert sie viel Erfahrung insbesondere in Zusammenhang mit Plasmazellerkrankungen, um falsch positive Befunde zu vermeiden.

#### 7.8.3.2.1. Anforderungen an die Durchführung

7.46	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die MRT bei Plasmazellerkrankungen <b>sollte</b> mit höchstens 5 mm Schichtdicke bei seitlich des Körpers gelagerten Armen durchgeführt werden und sowohl das Achsenskelett als auch das periphere Skelett bis einschließlich des oberen Drittels der Unterschenkel einschließen.
	Starker Konsens



7.47	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die diffusionsgewichtete MRT bei Plasmazellerkrankungen <i>sollte</i> den gleichen Bereich abdecken wie die MRT in T1- und T2-Wichtung.
	Starker Konsens

7.48	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei der diffusionsgewichteten MRT bei Plasmazellerkrankungen <i>kann</i> der abgedeckte Bereich auf Kopf, Arme und Körperstamm begrenzt werden, wenn dies aus Zeitgründen erforderlich ist.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Mit koronarer Schichtführung lassen sich fokale und diffuse MM-Infiltrate in allen relevanten Skelettabschnitten nachweisen. Die Unterschenkel und Füße sind ebenso wie die Unterarme und Hände nur selten vom MM befallen, so dass es in aller Regel ausreicht, nach kaudal bis unterhalb der Knie zu untersuchen. Für die Unterscheidung von MM-Infiltraten von anderen Veränderungen sind die Signalintensitäten in den T1- und T2-gewichteten (T1w bzw. T2w) Bildern entscheidend.

Eine MRT bei Plasmazellerkrankungen erfolgt unter Verwendung folgender Wichtungen, Schnittrichtungen und anatomischer Abdeckung (Messiou, Hillengass et al. 2019):

- T1-gewichtet koronar, Scheitel bis proximaler Unterschenkel
- T2-gewichtet mit Fettunterdrückung (spektral oder in Inversion-Recovery-Technik) koronar, Scheitel bis proximaler Unterschenkel)
- Diffusionsgewichtet mit Fettunterdrückung und B-Werten 50 und 800-900 koronar oder transversal (ggf. jeweils mit transversalen bzw. koronaren Rekonstruktionen, Scheitel bis Sitzbeinhöcker
- T1-gewichtet sagittal, Scheitel bis Steißbein
- Fakultativ sind:
  - T2-gewichtet mit Fettunterdrückung (spektral oder in Inversion-Recovery-Technik) sagittal, Scheitel bis proximaler Unterschenkel)
  - T2-gewichtet (ggf. mit Fettunterdrückung), Scheitel bis Steißbein
  - Bei Diffusionswichtung ergänzende Erfassung der Oberschenkel bis zum proximalen Unterschenkel
  - T1-gewichtet mit Fett-Wasser-Trennung in Dixon-Technik, sagittal, Schädelbasis bis Steißbein
  - T1-gewichtet mit Fettsuppression nach i.v. Kontrastmittelinfusion: Gezielt zur Klärung der Vitalität unklarer Residualbefunde.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung hat sich als „Suchsequenz“ bewährt, indem das Signal aus den Weichteilen weitgehend unterdrückt wird, und Herdbefunde als hyperintense Läsionen stärker auffallen, als dies in T1- oder T2-gewichteten Bildern infolge deren Komplexität der Fall ist. Bei einem diffusen Befall ist in fettunterdrückten T2-gewichteten Bildern die Signalintensität des gesamten betroffenen Knochenmarks erhöht, und Herdbefunde innerhalb eines diffus infiltrierten Knochenmarks fallen bei

Diffusionswichtung stärker auf als in T1- und fettunterdrückter T2-Wichtung. Auch der Vergleich mit Voruntersuchungen ist mithilfe der DWI leichter und schneller möglich als allein mit T1w und T2w Bildern. Idealerweise sollten auch die DWI denselben Bereich abdecken wie die T1w und T2w Bilder, aber aus Zeitgründen ist es vertretbar, sie auf Kopf, Arme und Körperstamm zu begrenzen, da die Oberschenkel in T1w und T2w anatomisch wenig komplex und MM-Infiltrate dort leicht aufzufinden sind.

Eine Beschränkung der MRT auf das Achsenskelett allein ist nicht sinnvoll, da bei einer Vielzahl von Patienten Läsionen im peripheren Skelett und eventuell nur dort vorliegen, und es anhand klinischer oder serologischer Aktivitätsparameter keine Möglichkeit gibt, dies vorherzusagen [110]. Ein nennenswerter Anteil der Patienten aber hat ausschließlich einen Befall der Extremitäten, der einer auf den Rumpf beschränkten MRT entgehen würde. Ein Befall der Unterarme, Unterschenkel sowie Hände und Füße ist hingegen außerordentlich selten. Dementsprechend soll der zu untersuchende Körperabschnitt vom Scheitel bis zum proximalen Unterschenkel reichen, wobei mit Blick auf die Dauer der Untersuchung die diffusionsgewichteten Sequenzen auf den Bereich zwischen Scheitel und Sitzbeinhöcker beschränkt werden können.

Techniken der Fett-Wasser-Trennung können das Auffinden von Myelomherden erleichtern, aber eine Überlegenheit gegenüber den Standardsequenzen ist nicht systematisch untersucht worden. Sagittale Schichten in T1w und T2w sind sinnvoll, um Formänderungen und Frakturen von Wirbelkörpern besser zu erfassen und eine drohende Gefährdung der intraspinalen Strukturen zu erkennen. Die Verwendung von Kontrastmitteln ist bei der Routinebildgebung des MM nicht erforderlich. Kontrastmittelverstärkte Sequenzen können aber gezielt bei Residualbefunden nach Therapie eingesetzt werden, um zu klären, ob es sich hierbei um inaktives Gewebe oder um vitale MM-Herde handelt.

#### 7.8.3.2.2. Befundung und Interpretation

7.49	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Bei der MRT bei Plasmazellerkrankungen sollten folgende Befunde erhoben werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Signalintensität in den Markräumen des gesamten erfassten Skeletts,</li> <li>2. Das Vorliegen oder Fehlen umschriebener, myelomtypischer Herde im Knochenmark und in den Weichteilen,</li> <li>3. Frakturen,</li> <li>4. Infiltration oder Kompression benachbarter Strukturen,</li> <li>5. Hinweis auf extramedulären Befall.</li> </ol>
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Typische Merkmale eines Myelombefalls in der nativen MRT sind:

- Umschriebene, T1-hypo-, T2-hyperintense, in der Diffusions-MRT mit hohen B-Werten hyperintense Läsion > 5 mm innerhalb des Knochenmarks. Das Größenkriterium von 5 mm ergibt sich hierbei aus der üblichen Schichtdicke.
- Eine Destruktion der Spongiosa ist mit der MRT in der Regel nicht nachweisbar. Da die Kortikalis aber als signalarme kompakte Struktur darstellbar ist, lässt

sich deren Destruktion als endostale Arrosion vom Markraum her durch einen Myelomherd nachweisen, oder als vollständige Unterbrechung, eventuell in Verbindung mit einem Vordringen des Herdes in die angrenzenden Weichteile (sekundär extraossärer Befall).

- Ein primär extraossärer lokaler MM-Befall stellt sich in der Nativ-MRT als T2-signalreicher Herd dar. In der DWI ist er signalreich.

Ein myelomtypischer Herd in der MRT ist T1-hypointens, T2-hyperintens und hyperintens auf diffusionsgewichteten Bildern, wobei in Übereinstimmung mit Kriterien der CT der Mindestdurchmesser 5 mm betragen muss. Die Grenze ist nicht durch Studienergebnisse begründet, sondern erwächst aus praktischen Erwägungen. Zum einen dient sie zur Unterscheidung von unspezifischen Veränderungen, zum anderen ist die Erfassung der Charakteristika (Dichte, Signalintensität, Begrenzung) bei kleineren Herden unsicher.

Ein diffuser Knochenmarksbefall äußert sich als T1-Hypointensität (etwa isointens zu den Bandscheiben) und T2-Hyperintensität des Knochenmarks. In den proximalen Extremitäten sind die Signalveränderungen vergleichbar, wobei bevorzugt die rumpfnahen Anteile von Femora und Humeri betroffen sind. Die Ausprägung der Signalveränderungen hängt von der Stärke des Infiltrationsgrads ab. In den langen Röhrenknochen werden gelegentlich divergente Befunde beobachtet, indem aus bislang unklarer Ursache bei T2-hyperintensem Knochenmark die Signalintensität in T1-Wichtung normal oder gar erhöht ist. In diesen Fällen kann anhand eines Vergleichs der T2-Signalintensität mit der distalen Metaphyse, die infolge der proximal betonten Tumorbefalls häufig normointens ist, abgeschätzt werden, ob tatsächlich ein diffuser Befall vorliegt. Ein geringgradiger diffuser Befall des axialen Knochenmarks zeigt sich in T1-gewichteten Bildern gelegentlich als feinfleckiges Muster aus hypo- und hyperintensiven Arealen (Salz-Pfeffer-Muster). Dieses kann einem Befall durch kleine Myelomherde ähneln, der aber einer wesentlich stärkeren Infiltration entsprechen würde. Eine Unterscheidung ist anhand von zusätzlichen fettunterdrückten T2-gewichteten und diffusionsgewichteten Bildern möglich. In diesen ist das Knochenmark bei einem echten Salz-Pfeffer-Muster mit geringgradigem Befall signalarm, bei einem feinnodulären Befall infolge der vergleichsweise hohen Tumorzell-dichte hingegen signalreich.

Schwierigkeiten bei der Interpretation diffuser Signalveränderungen des Knochenmarks ergeben sich v.a. bei jüngeren Patienten, da eine verzögerte fettige Konversion des Knochenmarks nicht von einem diffusen Myelombefall unterschieden werden kann. Einschränkungen ergeben sich gleichfalls bei Patienten, die eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation erhalten haben, evtl. in Verbindung mit Wachstumsfaktoren.

Der Nachweis von myelomtypischen Herdbefunden in der MRT ist prognostisch relevant:

- Liegen mehr als 1 Herd vor, ist bei Patienten mit SMM die Zeit bis zur Progression verkürzt [72].
- Die Zeit bis zur Progression ist, ungeachtet der Zahl bei der Ausgangsuntersuchung, ebenfalls verkürzt, wenn bei einer Folgeuntersuchung entweder die vorhandenen Herde an Größe zugenommen haben oder neue Herde hinzugekommen sind [100].
- Infolgedessen wurde von der International Myeloma Working Group das Vorliegen von mindestens 2 myelomtypischen Herden auch bei Fehlen einer Schädigung des mineralisierten Knochens als zusätzliches Kriterium eines symptomatischen multiplen Myeloms definiert [35].

Mit der MRT ist eine Beurteilung des Verlaufs und der Therapieresponse möglich. Hinweise auf eine Response sind:

- Normalisierung der T1- und T2-Signalintensität sowie der Intensität auf diffusionsgewichteten Aufnahmen
- Ausbildung eines T2-hypointensen Randsaums, der mit dem Sklerosesaum in der CT korreliert.
- Insbesondere bei sehr großen Herden findet bei einer Response eine starke Abnahme der T1- und starke Zunahme der T2-Signalintensität statt, neben der Ausbildung eines T2-hypointensen Randsaums. Diese Befunde können schwer von einer Persistenz oder Progression zu unterscheiden sein, und auch in der Diffusionwichtung bleiben die Herde aufgrund der inhärent hohen T2-Signalintensität („T2-shinethrough“) hyperintens. In unklaren Fällen kann mittels kontrastverstärkter Aufnahmen unter Fettunterdrückung besser zwischen vitalen und avitalen Residuen unterschieden werden.

Zeichen eines Fehlenden Ansprechens oder einer Progression in der MRT sind das Ausbleiben der beschriebenen Veränderungen bzw. eine Größenzunahme der Herde oder der befallenen Knochenmarksabschnitte.

Grundsätzlich ist die MRT zur Beurteilung der Integrität des mineralisierten Knochens nur mit Einschränkungen geeignet. Obgleich größere Destruktionen der Compacta durchaus erkennbar sind, entgehen Destruktionen der Spongiosa dem Nachweis. Aus diesem Grund sollte bei Nachweis eines Herdbefunds in der MRT eine CT erfolgen.

### 7.8.3.3. PET/CT

Die PET ist ein nicht-invasives, nuklearmedizinisches Schnittbild-Verfahren zur Darstellung und quantitativen Messung physiologischer Funktionen und biochemischer Prozesse mittels entsprechender Radiopharmaka. Mit dem Begriff PET wird heute ausschließlich eine multimodale Bildgebung bezeichnet, die entweder zusammen mit einer Computertomographie (PET/CT) oder einer Magnetresonanztomographie (PET/MRT) als Hybridverfahren durchgeführt wird und somit neben der quantitativen Darstellung von molekularen Informationen eine simultane Erfassung morphologischer Parameter erlaubt. Als Radiotracer wird bei Plasmazellerkrankungen standardmäßig 18-Fluorodeoxyglukose (FDG) verwendet, das von Myelomzellen als Glukoseanalogon aufgenommen und retiniert wird. Die Anreicherung kann durch den Standardized Uptake Value (SUV) quantifiziert werden. Hierbei gestattet die PET als Ganzkörperbildgebungsverfahren die umfassende Evaluation einer intra- oder extramedullären Erkrankung, die direkte Erfassung der Ganzkörperumorlast, die Unterscheidung metabolisch aktiver gegenüber inaktiven Läsionen sowie prognostische Aussagen bei monoklonalen Plasmazellerkrankungen [107]. Ihre Sensitivität für das multiple Myelom ist variabel und hängt neben der FDG-Avidität der Zellen selbst auch von der Infiltrationsdichte insbesondere in diffus befallener Knochenmark ab. Ihre Spezifität hingegen ist hoch, indem es sich bei Herden mit hohem FDG-Uptake mit großer Sicherheit auch um aktive Myelomherde handelt, zumindest sofern degenerative und entzündliche Herde in typischer Lokalisation ausgeschlossen werden.

#### 7.8.3.3.1. Anforderungen an die Durchführung

7.50	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei der PET-CT bei Plasmazellerkrankungen <i>sollte</i> die CT mit ausreichendem Röhrenstrom durchgeführt werden, um diagnostisch aussagekräftige CT-Bilder

<b>7.50</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
	<p>des Skeletts zu erzeugen und eine zusätzliche CT einzusparen. Die in der PET/CT für die Schwächungskorrektur vielfach üblichen „ultra-low-dose“-Scans reichen für eine diagnostische Qualität nicht aus. Die Anforderungen an die in diesem Zusammenhang durchgeführte CT entspricht denen an eine allein diagnostische Ganzkörper-CT.</p> <p>*CAVE: Die PET-Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</p>
	Starker Konsens

### Hintergrund

Für die zur PET-Rekonstruktion notwendige Schwächungskarte und die anatomische Zuordnung sind Aufnahmen mit sehr geringem Röhrenstrom und damit geringer Strahlendosis für den Patienten („ultra-low-dose“) ausreichend; für eine morphologische Beurteilung des Skeletts reichen sie aber nicht aus. Die im Hybridgerät erzeugten CT-Bilder sollten diagnostisch hinreichend aussagekräftig sein, so dass sich eine zusätzliche Ganzkörper-CT erübrigt. Dies setzt jedoch auch voraus, dass der beurteilende Arzt sowohl in der radiologischen als auch der nuklearmedizinischen Diagnostik von Plasmazellerkrankungen ausreichend sach- und fachkundig ist, oder dass die Beurteilung gemeinschaftlich durch Fachärzte für Radiologie und Nuklearmedizin erfolgt.

Während der kurzen Dauer einer CT ist es fast allen Patienten möglich, die Arme ruhig zu halten. Bei der PET/CT hingegen ist dies wegen der langen Akquisitionszeit nicht möglich und würde wegen der Haltearbeit zu artifiziellen Aufnahme von FDG in den beteiligten Muskeln führen. Daher müssen in der PET/CT Aufhärungsartefakte hingenommen und entsprechend interpretiert werden, sofern es nicht gelingt, die Arme behelfsweise zu unterpolstern. Geeignete Lagerungshilfen sind im Handel leider nicht erhältlich.

#### 7.8.3.3.2. Befundung und Interpretation

Typische Merkmale eines Myelombefalls in der PET/CT sind:

- Fokale, vermehrt FDG speichernde Läsion (Referenzregion Knochenmark oder Leber), die nicht durch physiologische Mechanismen erklärt werden kann, in Verbindung mit einem morphologischen Korrelat in dem korrespondierenden CT (z.B. Osteolyse oder weichteildichter Herd im Knochenmark oder in den Weichteilen)
- Diffus vermehrte FDG-Aufnahme im gesamten Knochenmark oder Anteilen davon (mehr als in der Leber)

Eine besondere Situation liegt bei FDG-aviden Herden in der Spongiosa vor, die nicht mit einer offenkundigen Osteolyse verbunden sind. Auch in der MRT werden in analoger Weise Herde beobachtet, bei denen man annehmen muss, dass es sich um umschriebene Myelominfiltrate handelt, die aufgrund geringen osteodestruktiven Potenzials nicht mit einer in der CT nachweisbaren Osteolyse assoziiert sind. Aufgrund wissenschaftlicher Evidenz zeigt nach aktuellen Kriterien der Nachweis von mehr als einem myelomtypischen Herdbefund in der MRT auch ohne erkennbare Destruktion des mineralisierten Knochens ein therapiepflichtiges symptomatisches Myelom an [35]. Obwohl es naheliegend ist, dass klare, FDG-avide Herde im spongiosen Knochen ohne morphologisches Korrelat in analoger Weise der gleiche Stellenwert zukommt, ist dies

bislang nicht systematisch untersucht worden. Daher empfiehlt es sich in solchen Fällen, durch eine MRT eine Klärung herbeizuführen. Wenn dies nicht möglich ist, muss im Einzelfall interdisziplinär entschieden werden, ob eine Therapiepflichtigkeit vorliegt, oder ob vorläufig Verlaufskontrollen ausreichend sind.

#### **7.8.3.4. Skelettszintigraphie**

Typischerweise sind weder Osteolysen infolge des multiplen Myeloms noch nicht osteolytische Myelomherde mit einem lokal vermehrten Knochenstoffwechsel verbunden, und somit auch nicht mit einer Mehrspeicherung von Bisphosphonaten, die als Radiotracer in der Skelettszintigraphie eingesetzt werden. Daher sollte eine Skelettszintigraphie nicht regelhaft in der Diagnostik von Plasmazellerkrankungen eingesetzt werden. Nach erfolgreicher Therapie kann eine lokale Mehrspeicherung auftreten, falls eine Osteolyse ausheilt, indem sie knöchern durchbaut wird. Erfahrungsgemäß tritt dies aber nur selten auf, da sich in den meisten Fällen die knöcherne Reaktion trotz Rückbildung des eigentlichen Myelomherds auf eine Randsklerosierung beschränkt oder gänzlich ausbleibt. In Einzelfällen kann die Skelettszintigraphie bei Patienten mit einer suspekten Osteolyse aber ohne gesicherte Plasmazellerkrankung zur Differentialdiagnostik eingesetzt werden, indem eine korrespondierende Mehrspeicherung eher auf eine Knochenmetastase eines soliden Primärtumors hindeutet als auf einen Myelomherd.

### 7.8.4. Empfehlungen zur Befundung einer Ganzkörperbildgebung

7.51	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Ein Befundbericht einer Ganzkörperbildgebung <b>sollte</b> im Kontext einer monoklonalen Plasmazellerkrankung im Rahmen der <b>initialen Ausbreitungsdiagnostik</b> folgende Informationen beinhalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bezeichnung der befallenen Knochen</li> <li>2. Knochenmarkinfiltration             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. minimal (normales Erscheinungsbild)</li> <li>b. Vorhandensein fokaler Läsionen</li> <li>c. Diffuse Infiltration</li> <li>d. Kombination fokaler Läsionen und Diffuser Infiltration</li> </ol> </li> <li>3. Anzahl der fokalen Läsionen             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. CT und MRT: 0, 1, 2-7, &gt;7</li> <li>b. FDG PET: 0, 1-3 &gt;3</li> </ol> </li> <li>4. Infiltration des Schädels und des axialen Knochens             <ul style="list-style-type: none"> <li>Größe und Lokalisation des jeweils größten oder hinsichtlich der Stabilität am meisten relevanten Herdes</li> <li>Schädigung des mineralisierten Knochens</li> <li>Extraossäre Ausdehnung</li> <li>Frakturen</li> </ul> </li> <li>5. Infiltration der langen Röhrenknochen             <ul style="list-style-type: none"> <li>Größe und Lokalisation des jeweils größten oder hinsichtlich der Stabilität am meisten relevanten Herdes</li> <li>Schädigung des mineralisierten Knochens</li> <li>Extraossäre Ausdehnung</li> <li>Frakturen</li> </ul> </li> <li>6. Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung</li> <li>7. Weichteilraumforderungen, die sekundär aus dem Knochen in die angrenzenden Weichteile vordringen</li> <li>8. Frakturen (Lokalisation, zeitliche Einordnung (frisch, älter), ätiologische Einordnung (durch ein multiples Myelom oder andere Ursachen bedingt))</li> <li>9. Zeichen/Residuen operativer Eingriffe am Skelettsystem</li> <li>10. Inzidentelle Befunde</li> <li>11. FDG-Avidität im Vergleich zum Blutpool und zur Leber             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. des diffus befallenen Knochenmarks</li> <li>b. in Herdbefunden</li> </ol> </li> </ol>
	Starker Konsens

7.52	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Zudem <b>sollten</b> beim Therapiemonitoring spezifiziert und klassifiziert werden:</p> <p>1. Ansprechen („Response“)*</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Normalisierung des Signals (MRT), der Dichte (CT) oder des FDG-Uptakes (PET/CT)** in vormalig betroffenen Regionen des Knochenmarks</li> <li>b. Abnahme von Anzahl und/oder Größe fokaler Läsionen</li> <li>c. Auflösung vormalig diffus infiltrierten Knochenmarks in fokale Läsionen bei insgesamt vermindertem Gesamtvolumen oder völliges Verschwinden des diffusen Befalls</li> <li>d. Abnahme von Anzahl und/oder Größe und/oder des FDG-Uptakes extramedullärer Manifestationen</li> <li>e. Änderung der Gewebeeigenschaften innerhalb einer Osteolyse*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: Dichteabnahme bis hin zu fettäquivalenten Dichtewerten oder Auftreten eines fettäquivalenten Randsaums (Halo-Zeichen)</li> <li>• MRT: Fettäquivalente Signaleigenschaften in T1- und T2-Wichtung oder starke Zunahme der T2-Signalintensität</li> <li>• FDG-PET/CT: Abnahme des FDG-Uptakes</li> </ul> </li> </ol> <p>2. Keine Veränderung („No change“)</p> <p>3. Progression („Progression“)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Zunehmende Abweichung des Signals (MRT), der Dichte (CT) oder des FDG-Uptakes (PET/CT) vom Normalen im Knochenmark</li> <li>b. Zunahme von Anzahl und/oder Größe und/oder des FDG-Uptakes fokaler Läsionen</li> <li>c. Fusion vormalig fokaler Läsionen zu diffus infiltriertem Knochenmark bei insgesamt ansteigender Tumormasse</li> <li>d. Zunahme von Anzahl und/oder Größe extramedullärer Manifestationen und/oder Zunahme deren FDG-Uptakes</li> <li>e. Änderung der Gewebeeigenschaften innerhalb einer Osteolyse*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT: Dichtezunahme bis hin zu muskeläquivalenten Dichtewerten</li> <li>• MRT: Muskeläquivalente Signaleigenschaften in T1- und T2-Wichtung</li> <li>• FDG-PET/CT: Zunahme des FDG-Uptakes</li> </ul> </li> </ol> <p>*Eine Remineralisation von Osteolysen ist nicht regelhaft zu erwarten. Daher ist eine Persistenz von Osteolysen in der CT nicht als Zeichen eines ausbleibenden Therapieansprechens zu werten.</p> <p>**Der FDG-Uptake in der PET soll anhand des Deauville -Score graduiert werden.</p>
	Starker Konsens



Sowohl bei der rein deskriptiven Befundung als auch bei dem Vergleich semiquantitativer Auswertungen ist bei allen Modalitäten auf die Vergleichbarkeit der Untersuchungsbedingungen zu achten [111].

## 8. Abschätzung des Therapieansprechens

Prof. Dr. Marc-Steffen Raab

8.1	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Einteilung des Therapieansprechens <i>soll</i> nach den jeweils gültigen Kriterien ( <a href="#">Tabelle 13</a> ) der International Myeloma Working Group erfolgen.
	Starker Konsens

Eine detaillierte und korrekte Einschätzung des Therapieansprechens ist für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes unter Therapie von entscheidender Bedeutung. Einerseits ist das Ziel der Behandlung, insbesondere in der Erstlinie, das Erreichen einer möglichst tiefen Remission, andererseits ist die Kontrolle der erzielten Remission im Verlauf wichtig für die Wiederaufnahme bzw. Umstellung der Therapie. Seit 2016 liegen aktualisierte Kriterien der International Myeloma Working Group zur Einteilung des Therapieansprechens vor [\[45\]](#). Entsprechend wird hier auf diese verwiesen, wobei die Frage der Minimalen Resterkrankung (MRD) unter [Kapitel 9](#) erörtert wird. Für Patienten, die eine formale Messbarkeit eines monoklonalen Proteins in der Serumelektrophorese von über 10 g/l bzw. von 200 mg/Tag im 24h-Sammelurin aufweisen, soll der Krankheitsverlauf mit diesen Parametern bestimmt werden. Die freien Leichtketten im Serum sind für diese Patientengruppe nur zur Evaluation einer stringenten kompletten Remission (sCR) bei Vorliegen einer kompletten Remission (CR) von Bedeutung (siehe [Tabelle 13](#)). Für eine CR ist zusätzlich eine negative Immunfixation in Serum und Urin sowie eine Knochenmarkuntersuchung notwendig mit dem Nachweis von weniger als 5% Plasmazellen bezogen auf alle kernhaltigen Zellen im Untersuchungspräparat gefordert. Für eine sCR ist darüber hinaus ein fehlender Nachweis von klonalen Plasmazellen im Knochenmark sowie eine Normalisierung der Ratio der freien Leichtketten im Serum notwendig. Für Patienten, bei denen eine Messbarkeit des monoklonalen Proteins lediglich im Urin (>200 mg/Tag) erreicht wird, wird der Krankheitsverlauf entsprechend im 24h-Sammelurin überprüft.

8.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Für die Einteilung des Therapieansprechens bei hyposekretorischem Myelom <i>soll</i> der freie Leichtkettentest herangezogen werden.
	Starker Konsens

8.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Einteilung des Therapieansprechens bei asekretorischem Myeloma <i>soll</i> durch die Bestimmung des klonalen Plasmazellanteils im Knochenmark, alternativ durch serielle Bildgebung mittels Ganzkörper-MRT oder PET-CT erfolgen.  *CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)
	Starker Konsens

Die Verlaufsbeurteilung bei Erkrankungsformen ohne formaler Messbarkeit des monoklonalen Proteins in Serum oder Urin, dem sog. hyposekretorischen MM, erfolgt über den freien Leichtkettentest im Serum sofern die Ratio der freien Leichtketten im Serum abnormal (bezogen auf das jeweilige Testverfahren) ist und die überwiegende Leichtkette den Wert von 100 mg/l überschreitet. Falls auch der freie Leichtkettentest keine ausreichende Verlaufsbeurteilung erlaubt, soll diese durch den Verlauf des klonalen Plasmazellanteils im Knochenmark abgeschätzt werden. Alternativ erlauben auch seriell durchgeführte Ganzkörper-MRTs oder PET-CTs eine Abschätzung des Therapieansprechens.

8.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Festlegung eines spezifischen Remissionsstatus <i>soll</i> durch eine Wiederholung der relevanten Untersuchungen bestätigt werden.
	Starker Konsens

Grundsätzlich gilt, dass vor der Festlegung einer Kategorie des Therapieansprechens eine Bestätigung der zutreffenden Kriterien erfolgen muss. Hierzu werden die entsprechend relevanten Untersuchungen, wie das monoklonale Protein im Serum und Urin bzw. die freien Leichtketten im Serum, wiederholt. Die Ausnahme bildet hierbei die Knochenmarkuntersuchung, für die eine jeweils einmalige Durchführung als ausreichend angesehen wird.

**Tabelle 13: Einteilung des Therapieansprechens gemäß der IMWG Kriterien 2016, ergänzt um die Kategorie nCR**

Response Kategorie	IMWG Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens
sCR	Komplette Remission plus normale FLC-Ratio und Fehlen klonaler Zellen in der Knochenmarkbiopsie (Immunohistochemie ( $\kappa/\lambda$ ratio $\leq 4:1$ or $\geq 1:2$ ))
CR	Negative Immunfixation in Serum und Urin sowie Verschwinden von Weichteilmanifestationen und <5% Plasmazellen im Knochenmark, eine negative Immunfixation muss durch eine Zweituntersuchung aus Serum und Urin bestätigt werden; für Patienten mit freien LK im Serum als einzige Verlaufsparemeter gilt zusätzlich Normalisierung der FLC Ratio (0,26 – 1,65)
nCR	Positive Immunfixation Serum und/oder Urin sowie Verschwinden von Weichteilmanifestationen, jedoch kein Nachweis von monoklonalem Protein (M-Gradienten) durch die Serum-Elektrophorese bzw. 24 Std.-Sammelurin Diagnostik; unabhängig vom Plasmazellen-Anteil im Knochenmark; oder serologische CR mit unbekanntem Knochenmarkstatus. (Kriterium nicht in der aktuellen IMWG Leitlinie enthalten)
VGPR	Serum- und /oder Urin-M-Protein bzw. LK im Urin nachweisbar und $\geq 90\%$ Reduktion des Serum-M-Proteins (M-Gradient) plus Urin-M-Protein <100 mg pro 24 Stunden; für Patienten mit freien LK im Serum als einzige Verlaufsparemeter gilt → es muss eine $\geq 90\%$ Reduktion der Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener LK erreicht werden
PR	$\geq 50\%$ Reduktion des Serum-M-Proteins (M-Gradienten), und Reduktion der Leichtketten-Ausscheidung im 24 Stunden Urin entweder um $\geq 90\%$ oder bis auf weniger als 200 mg pro 24 Stunden  Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar sind, ist eine Abnahme von $\geq 50\%$ in der Differenz von „betroffener“ und „nicht betroffener“ FLC erforderlich (anstelle der M-Protein-Kriterien)  Wenn FLC nicht messbar $\geq 50\%$ Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark, falls initial $\geq 30\%$  $\geq 50\%$ Reduktion in der Größe von Weichteilmanifestationen
MR	25-49% Reduktion des monoklonalen Proteins im Serum (M-Gradienten)  50-89% Reduktion der Leichtketten-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin, die aber noch $\geq 200$ mg/Tag beträgt  $\geq 50\%$ Reduktion in der Größe von Weichteil-Manifestationen
SD	Weder die Kriterien der CR, VGPR, PR, MR noch die der Krankheitsprogression werden erfüllt. Gilt nicht als Ansprechen

→ Wenn radiologische Untersuchungen des Skelettsystems veranlasst werden, ist es bei allen Response-Kriterien erforderlich, dass kein Hinweis auf eine Zunahme der Knochenläsionen vorliegt.

Neben den IMWG-konformen Stufen des Therapieansprechens kann als weitere Stufe noch die nahezu komplette Remission (nCR) aufgeführt werden. Diese erlaubt eine weitere Unterteilung einer sehr guten partiellen Remission (VGPR) mit jedoch bereits Abwesenheit eines in der Elektrophorese detektierbaren monoklonalen Proteins bei jedoch noch positivem Nachweis eines klonalen Proteins in der Immunfixationselektrophorese ([Tabelle 14](#)). Ebenfalls erlaubt eine nCR eine Unterscheidung zur VGPR, falls alle Kriterien einer CR vorliegen, jedoch keine informative Knochenmarkuntersuchung durchgeführt wurde. Die Stufe der nCR soll bei allen wissenschaftlichen Auswertungen berücksichtigt werden, ist für die tägliche Praxis allerdings von untergeordneter Bedeutung.

Zu der Art und Häufigkeit der diagnostischen Maßnahmen im Verlauf wird auf [Kapitel 9](#) verwiesen.

## 8.1. Kriterien bei Wiederauftreten bzw. Zunahme der Erkrankungsaktivität

8.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Feststellung eines Rezidives/Progresses der Erkrankung <b>soll</b> nach den Kriterien der International Myeloma Working Group erfolgen ( <a href="#">Tabelle 14</a> ).
	Starker Konsens

Grundsätzlich ist hier zu unterscheiden, ob es sich um eine erneute Krankheitsaktivität nach vorherigen CR, was begrifflich als Rezidiv klassifiziert wird, oder um eine Zunahme von bereits vorhandener Aktivität handelt, was als Krankheitsprogress eingestuft wird. Die Kriterien sind in [Tabelle 15](#) zusammengefasst und basieren ebenfalls auf den IMWG Kriterien von 2016 [45]. Weiterhin ist zwischen einem sog. biochemischen Progress, definiert durch Anstieg von monoklonalem Protein in Serum oder Urin, und einem klinischen Progress durch neue Osteolysen, Wachstum von Weichteilmanifestationen, Niereninsuffizienz oder Hypercalciämie zu unterscheiden.

**Tabelle 14: Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß den IMWG Kriterien 2016**

Progrediente Erkrankung (Rezidiv / Progress)	<p>Krankheitsprogress erfordert eines oder mehrere der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunahme des M-Proteins in Urin oder Serum (M-Gradient) von <math>\geq 25\%</math> im Vergleich zum Nadir, zumindest aber absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um <math>\geq 5</math> g/l und/oder absoluter Anstieg der Leichtketten-Ausscheidung um <math>\geq 200</math> mg/Tag. Wenn der Ausgangswert der M-Proteins im Serum <math>\geq 50</math> g/l beträgt, reicht eine Zunahme um <math>\geq 10</math> g/l zur Einstufung als Progress</li> <li>• für Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: <math>\geq 25\%</math> Zunahme der Differenz von „betroffener“ und „nicht betroffener“ FLC, zumindest aber absoluter Anstieg <math>&gt; 100</math> mg/l</li> <li>• Zunahme des Anteils der Plasmazellen im Knochenmark <math>\geq 25\%</math> im Vergleich zum Nadir, absoluter Anstieg um <math>\geq 10\%</math> (nur asekretorische Verläufe)</li> <li>• Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen oder Größenzunahme der bereits vorhandenen Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> Zunahme im Vergleich zum Nadir der Summe der orthogonalen Durchmesser von <math>&gt; 1</math> Läsion oder <math>\geq 50\%</math> Zunahme des längsten Durchmessers einer vorhandenen Läsion <math>&gt; 1</math> cm in der kurzen Achse</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> Zunahme zirkulierender Plasmazellen (mindestens 200 Zellen/<math>\mu</math>L), falls dies die einzig messbare Größe ist</li> </ul>
--	--

## 8.2. Konsequenzen aus einer Zunahme der Krankheitsaktivität

8.6	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Indikation zur erneuten Therapieeinleitung oder -umstellung <b>soll</b> nach den jeweils gültigen Kriterien der International Myeloma Working Group erfolgen.
	Starker Konsens

8.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine erneute Therapieeinleitung bzw. eine Therapieumstellung <b>soll</b> erfolgen bei Auftreten neuer Endorganschäden (gemäß CRAB-Kriterien), bei progredienter extramedullärer Erkrankung oder hoher Dynamik der biochemischen Parameter sowie bei Krankheitsprogress unter laufender Therapie bzw. frühem Progress nach Therapieende.
	Starker Konsens

8.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine erneute Therapieeinleitung bzw. eine Therapieumstellung <b>sollte</b> frühzeitig erfolgen im Falle einer Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten nach erfolgter Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation sowie bei vorbekanntem Hochrisikostatus.
	Starker Konsens

Zum Zeitpunkt des Krankheitsprogresses bzw. -rezidivs muss die Entscheidung der erneuten Therapienotwendigkeit bzw. der Indikation zur Therapieumstellung getroffen werden. Eine direkte Therapieindikation ist gegeben bei einem klinischen Progress im Sinne der CRAB-Kriterien (siehe [Kapitel 6](#) und [Kapitel 13.1](#)), extramedullärer Erkrankung oder einem schnellen Anstieg der Verlaufsparemeter in Serum und/oder Urin. Letzterer wird in der Regel definiert als Verdoppelung des monoklonalen Proteins innerhalb 3 Monate. Eine Therapieumstellung soll ebenfalls erfolgen bei Krankheitsprogress unter laufender Therapie. Ebenfalls sollte eine frühzeitige Therapieeinleitung bei vorbestehendem Hochrisikostatus (siehe [Kapitel 7.5](#)) und bei progredienter Erkrankung innerhalb eines Jahres nach Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation angestrebt werden [112]. Grundsätzlich ist die Indikation zur erneuten Therapie bzw. einer Therapieumstellung immer eine individuelle Entscheidung, die den bisherigen Krankheitsverlauf des jeweiligen Patienten, aufgetretene Nebenwirkungen und vorhandene Begleiterkrankungen sowie die individuelle Lebenssituation im sozialen Umfeld berücksichtigt.

### 8.3. Konsequenzen aus dem Therapieansprechen auf die jeweilige Therapie

8.9	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Therapieumstellung bei Erreichen einer lediglich stabilen Erkrankung unter Therapie <i>sollte</i> erwogen werden.
	Starker Konsens

Weniger klar stellt sich die Datenlage hinsichtlich der Frage dar, ob bei einem nicht ausreichenden Ansprechen auf eine laufende Therapie eine Umstellung oder Erweiterung dieser erfolgen sollte. Während es umfangreiche Daten gibt, dass das Erreichen einer tiefen Remission im Sinne einer CR oder weiterführend einer Negativität der minimalen Resterkrankung (MRD) für den weiteren Krankheitsverlauf günstig ist, fehlen weitestgehend Untersuchungen, die belegen, dass eine Intervention, z. B. eine Erweiterung oder Umstellung einer laufenden Therapie, mit dem Ziel der Vertiefung einer bereits erreichten Remission, von Vorteil ist. Eine Ausnahme bildet hier das Erreichen einer stabilen Erkrankung (SD), was nach IMWG Leitlinien nicht als Therapieansprechen gewertet. Somit sollte hier eine Umstellung der Therapie auf andere Substanzklassen oder zumindest andere Substanzen erwogen werden. In der Erstlinientherapie (Induktionstherapie) vor geplanter HDT+ABSCT gibt es jedoch Hinweise, dass hier eine Therapieumstellung zwar mit einem besseren Krankheitsansprechen verbunden ist, dies sich jedoch nicht auf eine längere progressionsfreie oder Gesamtüberlebenszeit auswirkt [113]. Eine generelle Empfehlung zur Erweiterung oder Umstellung einer Therapie bei ausbleibendem Erreichen einer bestimmten Remissionstiefe vor der ersten HDT+ABSCT kann somit auf Basis der vorliegenden Literatur nicht gegeben werden. Die Thematik einer zweiten (Tandem-) HDT+ABSCT in Anhängigkeit des Ansprechens wird hingegen in Empfehlung 13.38 abgehandelt.



## 9. Verlaufsdagnostik

Dr. Maximilian Merz, Dr. Lana Harder, Prof. Dr. Anna Jauch, Prof. Dr. Michael Hundemer, PD Dr. Katharina Kriegsmann

### 9.1. Zeitpunkt, Häufigkeit und Art der diagnostischen Maßnahmen zur Verlaufsdagnostik

9.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Neben einer Anamnese und körperlichen Untersuchung <b>sollen</b> zur Verlaufskontrolle alle 2-3 Mon erfolgen: Ein Blutbild mit Differentialblutbild, Bestimmung von Leber und Nierenwerte sowie Elektrolyte, Gerinnungsparameter, Serum Proteinelektrophorese, Bestimmung der freien Leichtketten im Serum sowie 24-Stunden-Sammelurin.
	Starker Konsens

9.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei serologisch messbaren Myelomen <b>sollten</b> bildgebende Verfahren in der Verlaufsdagnostik nur bei serologischem oder klinischem Hinweis auf Progress eingesetzt werden.
	Starker Konsens

9.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit asekretorischer oder hyposekretorischer Erkrankung <b>können</b> PET/CT und/oder MRT einen Beitrag zur Remissionsbestimmung leisten.
	Starker Konsens

In Anlehnung an die Richtlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO) und des European Myeloma Networks (EMN) soll alle 2-3 Monate eine Verlaufskontrolle zur Überprüfung des Remissionsstatus und etwaiger Medikamentennebenwirkungen erfolgen. Diese Verlaufskontrollen sollen beinhalten: Blutbild mit Differentialblutbild, Leber und Nierenwerte sowie Elektrolyte, Gerinnungsparameter, Serum Proteinelektrophorese, Bestimmung der freien Leichtketten im Serum sowie 24-Stunden-Sammelurin. Die Bestimmung der freien Leichtketten im Urin soll mit einem hierfür validierten Testverfahren durchgeführt werden und nicht mit dem entsprechenden Assay zur Bestimmung der Leichtketten im Serum. Bildgebende Verfahren sollten nur beim Auftreten klinischer Symptome oder bei einem serologischen Progress zum Einsatz kommen [115], [114]. Bei Hochrisikopatienten mit Multiplem Myelom bei klinischem Verdacht auf Progress sollte auch bei fehlendem serologischen dokumentierten Progress eine Bildgebung erfolgen. Eine weitere Ausnahme stellen auch Patienten mit hypo- oder asekretorischem MM dar, hier können

PET/CT und/oder MRT helfen die Knochenmarksinfiltration nicht-invasiv abzubilden und so einen Beitrag zur Remissionsbeurteilung liefern.

Diese Empfehlungen haben keine Begrenzung hinsichtlich des kalendarischen Alters. Für die spezielle Behandlungssituation älterer Myelompatienten verweisen wir auf [Kapitel 11](#). Unter MM Therapie ist eine zytogenetische Diagnostik nicht routinemässig zu empfehlen, sondern sollte im Rezidiv in Erwägung gezogen werden. Hier verweisen wir auf das Kapitel zur Rezidivdiagnostik [Kapitel 10](#).

Unter der Therapie eines MM erhöht sich, insbesondere unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Alters vieler Patienten, die Wahrscheinlichkeit für eine myeloische Zweitneoplasie. Falls eine myeloische Neoplasie in Betracht gezogen wird (z.B. bei anhaltender Anämie und/oder Thrombopenie), sollten die zytogenetischen Untersuchungen (Chromosomenbänderungsanalyse und ggf. FISH) im Hinblick auf die bei myeloischen Neoplasien charakteristischen Chromosomenveränderungen am Knochenmarkspirat erfolgen.

## 9.2. Stellenwert der MRD-Bestimmung

9.4	Konsensbasiertes Statement
EK	Der MRD Status hat bei Messen des Ansprechens auf die Erstlinientherapie einen hohen prognostischen Stellenwert. Im Vergleich zu MRD-Positivität, ist das Erreichen der MRD-Negativität mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und möglicherweise auch Gesamtüberleben assoziiert.
	Starker Konsens

Es liegen 3 Metaanalysen aus den Jahren 2016, 2017 und 2020 vor.

Die Metaanalyse von Landgren et al. basiert auf insgesamt 4 Studien aus den Jahren 2008-2015 [\[118\]](#). Methodisch wird in drei dieser Studien die multiparametrische Durchflusszytometrie [\[121\]](#), [\[119\]](#), [\[117\]](#), in einer der Studien die allelspezifische quantitative PCR [\[122\]](#) zur MRD-Detektion eingesetzt. In allen Studien wird ein Mindestsensitivitätsniveau von 1 in 10 000 Zellen ( $1 \times 10^{-4}$ ) erreicht. Die MRD-Bestimmung erfolgt in jeder der berücksichtigten Studien zu einem anderen Therapiezeitpunkt: nach 8 [\[117\]](#) bzw. 6 [\[119\]](#) Therapiezyklen und 100 [\[121\]](#) Tage bzw. 3-6 Monate [\[122\]](#) nach HDT/ABSCT. In der letzteren Studie erfolgt die MRD-Bestimmung nur bei Patienten mit einer serologischen CR/nCR. Die Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass MRD-Negativität im Vergleich zur MRD-Positivität mit einem längeren PFS (HR=0,35; KI95% 0,27-0,46; P<0,001; 4 Studien) und OS (HR=0,48; KI95% 0,33-0,70; P<0,001, 2 Studien) assoziiert ist.

Die Metaanalyse von Munshi et al. basiert auf insgesamt 21 Studien, die den Stellenwert den MRD-Status ausgehend von neu diagnostiziertem MM im Zeitraum von 1990 bis 2016 berichten [\[120\]](#). Der MRD-Status wird in den jeweiligen Studien an unterschiedlichen Therapiezeitpunkten erhoben. In allen Studien wurde ein Mindestsensitivitätsniveau von 1 in 10 000 Zellen ( $1 \times 10^{-4}$ ) erreicht. Die MRD-Bestimmung erfolgt mittels multiparametrischer Durchflusszytometrie (9 Studien), PCR (11 Studien) oder NGS (1 Studie).

Die beobachteten Effekte sind zur Metaanalyse von Landgreen et al. gleichgerichtet: MRD-Negativität ist im Vergleich zum MRD-positivem Status mit einem verlängertem

PFS (HR=0,41; KI95% 0,36-0,48; P<0,001; 14 Studien; n=1273) und OS (HR=0,57; KI95% 0,46-0,71; P<0,001; 12 Studien; n=1100) assoziiert.

Die bisher größte Metaanalyse von Munshi et al. aus dem Jahr 2020 basiert auf insgesamt 44 Studien und PFS-Daten von 8098 Patienten und OS-Daten von 4297 Patienten. MRD-Negativität ist im Vergleich zum MRD-positivem Status mit einem signifikant verlängertem PFS (HR, 0,33; 95% CI, 0,29-0,37; P< 0,001) und OS (HR, 0,45; 95% CI, 0,39-0,51; P< 0,001) assoziiert, unabhängig von der Art der Erkrankung (NDMM und RRMM) [116]

9.5	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Bisher liegen keine prospektiven, randomisierten Studien zur Evaluation des MRD-Status als Grundlage für therapeutische Entscheidungen vor (MRD-guided treatment).
	Starker Konsens

Aufgrund des hohen prognostischen Stellenwertes, kann angenommen werden, dass zukünftig das therapeutische Vorgehen an spezifizierten Therapiezeitpunkten vom Ergebnis der MRD-Bestimmung geleitet wird. Zum aktuellen Zeitpunkt ist der Stellenwert des MRD-Status als Grundlage für therapeutische Entscheidungen (z.B. mögliche Einleitung einer Erhaltungstherapie bei MRD-Positivität) nicht validiert.

Aus den oben genannten Statements ergibt sich die folgende evidenzbasierte Empfehlung:

9.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Die routinemäßige Bestimmung des MRD-Status <b>kann nicht</b> empfohlen werden. Aktuell ist der Einsatz der MRD-Bestimmung im Kontext klinischer Studien zu sehen.  *Die MRD-Untersuchung mittels Durchflusszytometrie ist GKV-Leistung. Auch molekularpathologische Untersuchungen zur MRD-Bestimmung z. B. mit PCR-basierten Methoden können über EBM abgerechnet werden. Allerdings ist mit einer Prüfung der medizinischen Notwendigkeit zu rechnen, die außerhalb klinischer Studien vom MDK nicht bestätigt wird.
<b>GRADE</b> ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	[118]; [120] MRD Negativität als prognostischer Faktor für OS MRD Negativität als prognostischer Faktor für PFS
	Starker Konsens

Aufgrund des hohen prognostischen Stellenwertes kommen die bereits oben erwähnten Metaanalysen von Landgren et al. und Munshi et al. zu der Schlussfolgerung, dass die MRD-Bestimmung als ein (weiterer) regulatorischer Surrogatendpunkt für klinische (Zulassungs-) Studien eingesetzt werden kann. Eine abschließende Bewertung diesbezüglich durch die Zulassungsbehörden FDA und EMA stehen zum aktuellen Zeitpunkt noch aus [123], [124].

Der Stellenwert der MRD-geleiteten Therapie wird in Studien geprüft, ist aber zum aktuellen Zeitpunkt nicht validiert. Aufgrund der fehlenden therapeutischen Konsequenz, die aus der MRD-Bestimmung resultieren würde, kommt die

Leitliniengruppe zu der Entscheidung, dass eine routinemäßige Bestimmung des MRD-Status nicht empfohlen werden kann.

### 9.3. Molekulare Messmethoden zur MRD-Bestimmung

9.7	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Die MRD-Bestimmung <i>sollte</i> an Knochenmarkaspiraten erfolgen.</p> <p>*Die MRD-Untersuchung mittels Durchflusszytometrie ist GKV-Leistung. Auch molekularpathologische Untersuchungen zur MRD-Bestimmung z. B. mit PCR-basierten Methoden können über EBM abgerechnet werden. Allerdings ist mit einer Prüfung der medizinischen Notwendigkeit zu rechnen, die außerhalb klinischer Studien vom MDK nicht bestätigt wird.</p>
	Starker Konsens

Die aktuell geltenden, von der International Myeloma Working Group (IMWG) im Jahr 2016 entwickelten Remissionskriterien definieren neben den serologischen Standardkriterien auch Knochenmark-MRD-Negativitätskriterien und geben die MRD-Messmethoden vor [45]. Die nachfolgenden Diskussionspunkte orientieren sich eng an den IMWG Konsensusleitlinie. Einzelne Referenzen können dieser entnommen werden und werden hier nicht separat aufgeführt.

Mehrere Methoden wurden bisher zur MRD-Bestimmung aus Knochenmarkaspiraten eingesetzt. Hierzu gehören die allelspezifische Oligonukleotid qPCR, Next Generation Sequencing (NGS), die multiparametrische Durchflusszytometrie und deren vom EuroFlow weiterentwickelte, sensitivere und standardisierte Methode - Next Generation Flow (NGF). Wichtige Kriterien, die zur Bewertung der MRD-Messmethode herangezogen werden, sind: hohe Sensitivität und Spezifität, Anwendbarkeit in einer Vielzahl von Patienten, nachgewiesene klinische/prognostische Relevanz, schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse, geringe Probenmenge, Reproduzierbarkeit und hoher Grad der Standardisierung (Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen Laboratorien) und Kosteneffizienz. Jede der Methoden zeigt entsprechende Vor- und Nachteile und keines der verfügbaren Tests erfüllt alle genannten Kriterien. So stellt beispielsweise die Verfügbarkeit einer initialen Probe, um tumorspezifische Sequenzen zu identifizieren, einen Nachteil der Sequencing-basierten Methoden dar. Nach Abwägung der Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden werden NGS und NGF als fortschrittliche MRD-Messmethoden betrachtet, die standardisierbar in verschiedenen Laboratorien weltweit zukünftig zum Einsatz kommen können [125], [128], [126], [127], [117], [67]. Beide Methoden können eine Sensitivität von bis zu 1 in 1 000 000 Zellen (10<sup>-6</sup>). Ein abschließender Vergleich und Bewertung beider Methoden in prospektiven klinischen Studien und unterschiedlichen klinischen Situationen steht noch aus.

### 9.4. Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der minimalen Resterkrankung

Im Rahmen der 2016 veröffentlichten Empfehlungen der IMWG zur Remissionsbeurteilung bei Patienten mit MM wurden erstmals bildgebende Verfahren zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung berücksichtigt [45]. Die erste und bislang einzige prospektiv, randomisierte Phase III Studie, die bildgebende Verfahren zur Remissionsbeurteilung prüfte, ist die IFM/DFCI 2009 Studie. In einer geplanten Subgruppenanalyse wurde die Wertigkeit einer Magnetresonanztomographie des Beckens und der Wirbelsäule mit einer Ganzkörper-PET/CT verglichen. Es konnte

gezeigt werden, dass nach Induktionstherapie mit 3 Zyklen RVD (Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethason) und autologer Stammzelltransplantation die PET/CT im Vergleich zur MRT häufiger eine Normalisierung des Knochenmarksignals zeigt (32% versus 3% und 62% versus 11%). Während eine negative MRT keine prognostische Relevanz aufwies, war eine Normalisierung des PET/CT nach autologer Stammzelltransplantation mit einem signifikant längeren PFS und höheren 2-Jahres OS-Raten vergesellschaftet (negativ: 94.2% versus positiv: 72.9%;  $p < 0.001$ ) [90]. Im Rahmen der Studie erreichten 86 der 134 mittels bildgebender Verfahren untersuchten Patienten einen negativen MRD-Status im Knochenmark. Patienten mit einem negativen PET/CT und MRD-Status aus dem Knochenmark hatten ein signifikant längeres PFS als Patienten mit positivem PET/CT und/oder MRD-Status aus dem Knochenmark (3-Jahres PFS, 86.8% v 52.9%;  $p = 0.05$ ). Die PET/CT ist daher der MRT in der Detektion residueller Plasmazellherde nach Therapie überlegen und kann zur Bestimmung der minimalen Resterkrankung in Ergänzung zu Methoden aus dem Knochenmark durchgeführt werden. Weitere prospektive Studien zur Standardisierung der Auswertungsmethoden bildgebender Verfahren sind jedoch noch notwendig und die PET/CT wird aktuell nicht routinemäßig zur Remissionsbeurteilung von Krankenkassen in Deutschland erstattet. CT und Röntgen eignen sich nicht zur Detektion einer minimalen Resterkrankung.

Zum Einsatz bildgebende Verfahren zur Beurteilung der minimalen Resterkrankung wird hier auf die Empfehlung 7.1. verwiesen.

## 10. Rezidivdiagnostik

PD Dr. Katharina Kriegsmann, Dr. Maximilian Merz, Dr. Niels Weinhold

### 10.1. Diagnostische Maßnahmen in der Rezidivdiagnostik

10.1	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Verdacht auf Rezidiv der Erkrankung <b>sollten</b> die gleichen Untersuchungen wiederholt werden, die bei der Primärdiagnose informativ waren.
	Starker Konsens

10.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten ohne verfügbare Standardtherapie <b>kann</b> eine Untersuchung auf Veränderungen des BRAF-Gens in den Tumorzellen im Rahmen von klinischen oder Registerstudien durchgeführt werden, um potentielle zielgerichtete Therapien einsetzen zu können.
	Starker Konsens

Basierend auf den 2017 und 2018 veröffentlichten Richtlinien der European Society of Medical Oncology (ESMO) und des European Myeloma Network (EMN) sollen die initial erhobenen serologischen Krankheitsaktivitätsparameter und Untersuchungen im Falle eines Rezidivs wiederholt werden. Diese Untersuchungen sollen beinhalten: Blutbild mit Differentialblutbild, Leber und Nierenwerte sowie Elektrolyte, Gerinnungsparameter, Serum Proteinelektrophorese, Bestimmung der freien Leichtketten im Serum sowie 24-Stunden-Sammelurin. Die Bestimmung der freien Leichtketten im Urin kann dabei helfen Patienten zu identifizieren, die bei stabilem M-Protein lediglich einen Anstieg der Leichtketten im Serum und/oder Urin zeigen (sog. light chain escape) [115], [114].

Zur Risikostratifizierung sollten LDH sowie beta-2-Mikroglobulin und Albumin erneut bestimmt werden. Ferner sollte eine Knochenmarkpunktion durchgeführt werden. Da Patienten, die initial aufgrund ihres zytogenetischen Profils als Standardrisiko klassifiziert wurden, im Verlauf Hochrisiko-Aberrationen entwickeln können [130], sollte eine Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung im Rezidiv wiederholt werden. Wie zum Zeitpunkt Neudiagnose kann die kodierende Sequenz des Gens TP53 analysiert werden, um Patienten mit einem sehr aggressiven Krankheitsverlauf abzugrenzen [65].

Bei Patienten ohne verfügbare Standardtherapie kann eine Untersuchung auf Veränderungen des BRAF-Gens in den Tumorzellen im Rahmen von klinischen oder Registerstudien durchgeführt werden, um Patienten für eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor zu identifizieren. In Pilotstudien führte der BRAF-Inhibitor Vemurafenib bei einzelnen vorbehandelten MM Patienten mit einer BRAFV600E Mutation zu einer Reduktion der Tumorlast [131]. Klinische Studien zur weiteren Evaluation dieses Therapieansatzes laufen, z.B. die GMMG-BIRMA und NCT03091257 Studien, Ergebnisse stehen aber noch aus. In diesem Zusammenhang kann auch der Mutations-Status der Gene KRAS und NRAS bestimmt werden, da RAS-Mutationen mit einer Resistenz gegen

BRAF-Inhibitoren assoziiert sind [132], [133]. Als Analyse-Methode kommt entweder eine Sanger-Sequenzierung oder eines der „Next-Generation-Sequencing“ Hochdurchsatzverfahren eingesetzt werden.

Die durchflusszytometrische Immunphänotypisierung/Immunhistochemie des Knochenmarks ist eine Möglichkeit potenzielle Zielstrukturen auf Myelomzellen für verfügbare Antikörper zu identifizieren. Dies wurde bisher in Einzelfallberichten, beispielsweise durch den therapeutischen Einsatz des anti-CD20-Antikörpers Rituximab bei einem Patienten mit einer homogenen CD20-Expression auf Myelomzellen, demonstriert [129]. Die Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie bei Patienten mit MM ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung, eine Kostenübernahme ist nicht gesichert.

## 10.2. Bildgebende Verfahren in der Rezidivdiagnostik

10.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zum Ausschluss neuer oder progredienter Osteolysen <b>soll</b> bei Verdacht auf eine rezidierte Erkrankung eine Ganzkörper-CT Untersuchung durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Basierend auf den 2019 neu veröffentlichten Empfehlungen der IMWG zur Rolle der bildgebenden Verfahren beim MM, soll bei Vorliegen eines symptomatischen und/oder biochemischen Rezidivs eine Ganzkörper-CT durchgeführt werden, um die Dynamik und das Ausmaß der Knochenerkrankung zu bestimmen [73]. Bei negativem oder nicht eindeutigen Befund kann eine axiale oder Ganzkörper-MRT Untersuchung angeschlossen werden. Bestätigt sich der Verdacht auf Progress in der Bildgebung soll eine Rezidivtherapie eingeleitet werden [73]. Sollte der einzige Verdacht aufgrund eines progredienten Bildgebungsbefundes aufgekommen sein, sollte eine Ganzkörperbildgebung alle 6 Monate wiederholt werden [73]. Bei Symptomen wie Knochenschmerzen kann das Intervall verkürzt werden.

Eine besondere Situation stellt die Nachsorge von Patienten mit oligo- oder asekretorischem MM dar. Diese Gruppe macht ca. 3% aller MM-Patienten aus und ist durch das Fehlen sekretorischer Marker charakterisiert. Eine Ganzkörperbildgebung mittels MRT und/oder PET/CT kann hier einen Beitrag zur Remissionsbeurteilung liefern [73]. Es fehlen jedoch prospektiv randomisierte Studien, die den Stellenwert bildgebender Verfahren zur Rezidivdiagnostik beim oligo- oder asekretorischem MM prüfen und die PET/CT wird zur Routinediagnostik beim MM in Deutschland nicht von den Krankenkassen gezahlt.

## 11. Alter und Komorbidität

Prof. Dr. Monika Engelhardt, PD Dr. Valentin Goede, Karin Hohloch, Sandra Maria Dold, Katja Schoeller, Sophia Scheubeck, Maximilian Holler, Heike Reinhardt, Wolfgang Knauf

### 11.1. Alter

11.1	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei allen Patienten mit einem multiplen Myelom <i>soll</i> statt dem kalendarischen das biologische Lebensalter (unter Berücksichtigung beispielsweise der Faktoren Allgemeinzustand, Komorbidität, funktioneller Status, soziale Einbindung) zur Therapieentscheidung herangezogen werden.
	Konsens

#### Hintergrund

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines multiplen Myeloms sind Betroffene typischerweise in einem fortgeschrittenen Lebensalter. Bei Diagnosestellung beträgt das mediane Alter ca. 70 Jahre. Höchste Neuerkrankungsraten werden bei über 80-Jährigen beobachtet [[Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.](#), [National Cancer Institute](#) (Surveillance, Epidemiology and End Results Program)]. Etwa die Hälfte aller neu diagnostizierten Myelompatienten ist somit betagt (70-79 Jahre) oder hochbetagt (80+ Jahre).

Das kalendarische Alter (gemessen in Lebensjahren) korreliert interindividuell unterschiedlich und zum Teil nur lose mit dem so genannten biologischen Alter – ein unscharf definierter Begriff, unter dem in der Regel die durch normale Alternsvorgänge voranschreitende natürliche Altersschwäche (Seneszenz) mit entsprechend nachlassenden Organfunktionsreserven und damit zunehmenden Einbußen vor allem der physischen (weniger der psychischen) Belastbarkeit sowie ein durch v.a. degenerativ bedingte Krankheiten (Multimorbidität) beschleunigtes Altern verstanden wird.

Bei (durch natürliche Seneszenz bzw. schwere Komorbiditäten) sehr alten Patienten und/oder erwartbar geringem Therapiebedarf (z.B. monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, Plasmozytom) ist eine Adjustierung der sonst üblichen Myelomdiagnostik gerechtfertigt. Bei allen anderen Patienten, egal welchen Lebensalters, ist die komplette Myelomdiagnostik bestehend aus Laboranalytik (u.a. Eiweißelektrophorese, Immunglobuline, Immunfixation, Freie-Leichtketten, Serumalbumin, Hämoglobin, Kreatinin,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Kalzium), Bildgebung (u.a. Osteo-CT), Organdiagnostik (Nierenfunktion, Elektrokardiogram, Echokardiografie, Lungenfunktion) und Zytogenetik (u.a. FISH-Analyse) der Untersuchungsstandard [32].

Auch in kürzlich durchgeführten klinischen Therapieoptimierungsstudien waren kalendarisch betagte und v.a. hochbetagte Patienten unterrepräsentiert [134]. Dennoch konnte in mehreren Interventions- sowie auch in einigen Registerstudien ein Nutzen neuer Therapeutika (insbesondere Proteasominhibitoren, Immunmodulatoren und Antikörper) gegenüber älteren Behandlungsoptionen auch bei kalendarisch älteren Myelompatienten demonstriert werden, wobei allerdings geringere Effektstärken als bei jüngeren Myelompatienten berichtet wurden [138]. Die dieser Beobachtung



zugrundeliegenden Mechanismen erscheinen komplex und sowohl durch kalendarische Alterseffekte erklärbar (altersbedingt vorenthaltene moderne Behandlungsoptionen) als auch durch biologische Alterseffekte begründbar (seneszenz- und multimorbiditätsbedingt höhere Toxizitätsanfälligkeit - häufigere Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen bzw. -abbrüche - geringere Myelomkontrolle).

Für den Hochdosis- bzw. Transplantationskontext lässt sich aus den bislang verfügbaren Studien- und Registerdaten keine scharfe kalendarische Altersgrenze ableiten, ab der das Behandlungsmanöver nicht mehr erfolgreich durchführbar ist (Evidenz z.B. zusammengefasst bei [137], [136]). Für die Eignung zur Stammzelltransplantation scheint jedoch weniger das kalendarische Lebensalter, sondern vielmehr die biologische Verfassung eines Patienten entscheidend [32], [114], [137]. Auch kalendarisch beginnend betagte Myelompatienten können daher bei ausreichend „jungem“ biologischen Alter (d.h. sonst gesund, gute Organfunktion, gute physische Belastbarkeit) noch für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation in Frage kommen. Für kalendarisch Hochbetagte liegen hierzu allerdings keine belastbaren Daten vor [135].

## 11.2. Komorbidität

11.2	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	Ob Komorbiditäten myelombedingt oder myelomunabhängig sind, kann im Hinblick auf die Intensität und Art der auszuwählenden Myelomtherapie von Bedeutung sein.
	Starker Konsens

11.3	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei allen Patienten mit einem multiplen Myelom <i>sollte</i> zum Zeitpunkt der Diagnose und vor Beginn einer Therapie die vorhandene Komorbidität möglichst lückenlos erfasst werden.
	Starker Konsens

11.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei älteren Patienten mit Initial- oder Rezidivdiagnose eines therapiepflichtigen multiplen Myeloms <i>sollte</i> die individuelle Vulnerabilität mit einem myelomspezifisch validierten Score beziffert und das Ergebnis bei der Planung der Myelombehandlung berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

11.5	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei betagten und hochbetagten Patienten mit einem therapiepflichtigen multiplen Myelom <i>sollte</i> ein geriatrisches Screening und, im Fall eines pathologischen Screening-Ergebnisses, ein geriatrisches Assessment vorgenommen werden, um ggf. die Myelombehandlung weiter an die Vulnerabilität anpassen, sowie flankierend ein vulnerabilitätsminderndes geriatrisches Management einleiten zu können.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Neben der Myelomdiagnose vorliegende, weitere Gesundheitsprobleme, d.h. Komorbidität einschließlich geriatrischer Syndrome, sind bei älteren Patienten häufiger als bei jüngeren Betroffenen [140]. Da das multiple Myelom dabei selbst vielgestaltige Endorganschäden sowie funktionelle Komplikationen bewirken kann (z.B. Anämie, Niereninsuffizienz, Sinterungsfrakturen des Achsenskelettes, Neuropathie, Schmerzen, Delir, Fatigue) kann die Abgrenzung, ob und inwieweit es sich um myelombedingte oder aber um myelomunabhängige Begleiterkrankungen bzw. -einschränkungen handelt, im Einzelfall schwierig oder sogar unmöglich, aber dennoch manchmal relevant für das einzuschlagende Behandlungskonzept sein (Therapieintensivierung vs. -deeskalation).

Unabhängig von der Kausalität ist das Vorhandensein bzw. ein größeres Ausmaß von Komorbidität (einschließlich geriatrischer Komorbidität) bei Myelompatienten mit schlechterer Therapieverträglichkeit und kürzerer Überlebenszeit assoziiert [141], [29], [32], [146], [142]. Einzelne altersassoziierte Komorbiditäten können zudem negativ mit Komponenten der Myelomtherapie interagieren und das Auftreten spezifischer adverser Ereignisse begünstigen. Eine systematische Erfassung, kausale Einordnung sowie prognostische und prädiktive Beurteilung der Komorbidität zum Zeitpunkt der Diagnose eines multiplen Myeloms, aber insbesondere bei Therapiebeginn, ist daher Teil zahlreicher internationaler bzw. nationaler Expertenkonsensus und wird dort nicht nur ausschließlich zur Entscheidung über eine Hochdosischemotherapiefähigkeit, sondern auch innerhalb der Gruppe von Patienten, welche für eine hochdosierte Chemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation nicht geeignet erscheinen, als wichtig erachtet [115], [114], [137], [143], [136].

Myelomspezifisch wurden verschiedene Scores bzw. Indizes entwickelt, um bei (insbesondere älteren, nicht transplantationsgeeigneten) Patienten mit einem multiplen Myelom deren Komorbidität prognostisch bzw. prädiktiv zu bewerten und damit die Vulnerabilität, d.h. das Risiko für adverse Ereignisse, einheitlicher zu beziffern [145], [144]. Zur Verwendung in Studien, aber auch in der Routineversorgung, als Werkzeuge propagiert wurden dabei insbesondere der International Myeloma Working Group Frailty Index (IMWG-FI) und der Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI) [29], [139], [32]. Neben dem kalendarischen Alter berücksichtigen beide Scores das allgemeine Funktionsniveau (IMWG-FI: basale und instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens, R-MCI: Karnofsky Performance Status und Frailty) und das Ausmaß an Begleitkrankheiten (IMWG-FI: Charlson Comorbidity Index, R-MCI: Nieren- und Lungenerkrankung) (siehe [Tabelle 15](#)).

**Tabelle 15: Aufbau myelomspezifischer Komorbiditätsindizes**

Komorbiditäts-Score	Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI)	International Myeloma Working Group Frailty Index (IMWG-FI)
Risiko-parameter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR</li> <li>• Lungenfunktion</li> <li>• Karnofsky Performance Status</li> <li>• Gebrechlichkeit</li> <li>• Alter</li> <li>• Ggf. +/- Zytogenetik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basale Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)</li> <li>• Instrumentelle ADL (IADL)</li> <li>• Charlson Comorbidity Index (CCI)</li> <li>• Alter</li> </ul>
Homepage	<a href="http://www.myelomacomorbidityindex.org">www.myelomacomorbidityindex.org</a>	<a href="http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net">www.myelomafrailtyscorecalculator.net</a>

Mit beiden Scores gelingt eine individuelle Gruppierung in die Vulnerabilitätskategorie „fit“, „intermediate“ oder „frail“. Mittels R-MCI als vulnerabel identifizierte Myelompatienten haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [32]. Für diesen Score wurden auch Assoziationen zur Therapieverträglichkeit bzw. -durchführbarkeit demonstriert. Ferner wurde gezeigt, dass das Ansprechen auf eine Myelomtherapie mit einer Verbesserung im R-MCI assoziiert ist. In aktuell laufenden Studien wird untersucht, ob dieser Score auch ein Assessment zur Therapieintensivierung bzw. -modifizierung im Behandlungsverlauf sein könnte [32], [147], [148], [163], [149]. Mittels IMWG-FI als vulnerabel identifizierte Myelompatienten haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten nicht-hämatologischer Toxizitäten und vorzeitiger Therapieabbrüche sowie für kürzere Progressionsfreiheit und Überlebenszeit [29]. In einer prospektiv-randomisierten Studie wurde jüngst der IMWG-FI gezielt als Einschlusskriterium mit dem Ziel einer Rekrutierung eines intermediär-fitten, also vulnerablen, Patientenkollektivs eingesetzt und ein Nutzen bei der Therapiesteuerung gezeigt [150].

Die Verwendung einer der beiden Scores wird inzwischen von verschiedenen Fachgesellschaften zur Prädiktion der Therapiefitness älterer Myelompatienten angeraten [32], [138], [114], [136]. Der R-MCI (6 Faktoren) ist dabei komfortabel über ein Homepage-Tool ([http://www.myelomacomorbidityindex.org/de\\_calc.html](http://www.myelomacomorbidityindex.org/de_calc.html)) und etwas einfacher als der IMWG-FI (22 Faktoren) zu erheben. Zu beachten ist, dass es sich weder beim R-MCI noch beim IMWG-FI um vollständige geriatrische Assessments handelt. Kerndomänen eines geriatrischen Assessments wie Lokomotion, Nutrition, Kognition und Emotion werden mittels R-MCI und IMWG-FI nicht erfasst. Die zusätzliche Verwendung solcher funktioneller geriatrischer Assessment-Tools wird aber in aktuell laufenden Studien prospektiv untersucht. Beispielsweise waren in einer prospektiven Studie additiv zum R-MCI die Ergebnisse weiterer geriatrischer Assessments (Mini-Mental State Examination, Aktivitäten des täglichen Lebens, SF-12 zur Erfassung der körperlichen Lebensqualität) prädiktiv für das Gesamtüberleben von Myelompatienten, und es ließ sich mit Hilfe dieser insgesamt vier Scores ein myelomspezifisches, zeiteffektives geriatrisches Assessment durchführen, welches kognitive, affektive und lokomotorische Einschränkungen mit einschloss. Andere vorgeschlagene Scores zur Bezifferung von Komorbidität und Vulnerabilität speziell bei Myelompatienten sind z.B. Mayo Risk Score, UK Myeloma Research Alliance Risk Profile [145], [144].

Nicht innerhalb des spezifischen Myelomkontextes, aber allgemein bei älteren Tumorpatienten wird für die Versorgungsroutine von mehreren Fachgesellschaften ein geriatrisches Screening (z.B. G8) und - bei pathologischem Screening-Ergebnis - ein umfassenderes geriatrisches Assessment zur Erfassung von (geriatrischer) Komorbidität empfohlen [152], [151], [153]. Das geriatrische Assessment soll dabei neben einer Erfassung des Gesamtausmaßes an Begleiterkrankungen (z.B. mittels Charlson Comorbidity Index, Cumulative Illness Rating Scale) vor allem eine Registrierung kognitiver, affektiver, nutritiver sowie lokomotorischer Einschränkungen und Beeinträchtigungen der Autonomie umfassen (z.B. mittels Mini Mental State Exam, Geriatric Depression Scale, Mini Nutritional Assessment, Handgrip Strength, Timed-up&go Test, Walking Speed, Barthel Index oder anderen verfügbaren Standardwerkzeugen). Evidenzgrundlage für diese Empfehlung sind eine große Anzahl von Studien und Untersuchungen, in denen für ältere Patienten mit soliden oder hämatologischen Neoplasien gezeigt wurde, dass ein geriatrisches Screening bzw. Assessment häufig übersehene geriatrische Komorbidität und Probleme aufdecken kann (z.B. mildes kognitives Defizit, Depression, Mangelernährung, Sturzneigung, Inkontinenz) (z.B. [154]), eine verbesserte Abschätzung des Toxizität- und Mortalitätsrisiko erlaubt [159], [156], [157], [155] und das hämato-onkologische Behandlungsvorgehen sowie eine geriatrische Mitbehandlung beeinflussen kann [158]. Mittels geriatrischer Assessments erfasste Vulnerabilität und Risiken adverser Ereignisse werden dabei nicht als starre Größen, sondern durch geeignete supportive Maßnahmen als potentiell modifizierbar erachtet. Für ältere Tumorpatienten wurde deshalb ein (teambasiertes, multiprofessionelles) geriatrisches Management der mittels geriatrischen Assessments identifizierten geriatrischen Komorbidität vorgeschlagen (unter Verwendung von Standard-Cut-offs), um zu einer Outcome-Verbesserung beizutragen [160], [161], [162]. Ergebnisse aus dazu inzwischen aufgelegten, großen randomisiert-kontrollierten Studien liegen bislang allerdings weder für solide Tumoren noch für hämatologische Neoplasien allgemein oder myelomspezifisch vor.

## 12. Komplikationen

PD Dr. Robert Semrau, Prof. Dr. Thomas Benzing, Dr. Linus Alexander Völker, PD Dr. Claas Philip Nähle, Prof. Dr. Torsten Kluba (Orthopädie), PD Dr. Sebastian Fetscher, Prof. Dr. Katja Weisel

### 12.1. Stellenwert der Nephrologie / Nierenbiopsie

Linus Alexander Völker, Thomas Benzing

Akute und chronische Nierenerkrankungen gehören zu den häufigsten Organkomplikationen des multiplen Myeloms. Mehr als 50% der Patienten mit multiplem Myelom entwickeln eine akute oder chronische Nierenschädigung [164]. Die Nierenerkrankung ist häufig die zur Diagnose führende Manifestation des multiplen Myeloms und bestimmt wesentlich die Gesamtprognose [167], [165], [168], [166], [28]. Die renalen Manifestationen sind vielfältig, bestimmen wesentlich das therapeutische Vorgehen bei multiplem Myelom und erfordern die fachnephrologische Mitbeurteilung und in vielen Fällen eine nierenbiopsische Abklärung.

12.1	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Bei jedem Patienten mit multiplem Myelom <b>soll</b> die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR (Berechnung nach CKD-EPI*) initial bestimmt, im Verlauf überwacht und die Albumin/Kreatinin-Ratio** aus dem Spontanurin bestimmt werden.</p> <p>* Die Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach CKD-EPI ist präziser als andere Schätzmethoden und prädiziert das Gesamtüberleben von Myelompatienten (Terpos 2013).</p> <p>** Die Bestimmung des Albumin/Kreatinin-Quotienten (ACR) erlaubt die verlässliche Dokumentation eines glomerulären Schadens wie bei Amyloidose oder anderen glomerulären Erkrankungen bei multiplem Myelom und ist nicht beeinflusst durch die Leichtketten-Ausscheidung im Urin (Kidney International Supplements 2013).</p>
	Starker Konsens

12.2	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Bei Verdacht auf eine Nierenbeteiligung* <b>soll</b> eine fachnephrologische Vorstellung erfolgen.</p> <p>* Renale Manifestationen sind vielgestaltig. Akute oder chronische Nierenschädigung ohne alternative Erklärung, Proteinurie (nicht durch Bence-Jones-Proteinurie erklärt) mit und ohne nephrotisches Syndrom, pathologischer Albumin/Kreatinin-Quotient, Erythrozyturie/Hämaturie (ohne Hinweis auf eine Quelle in den ableitenden Harnwegen), renaltubuläre Azidose oder Zeichen einer proximalen Tubulus-Dysfunktion (Fanconi-Syndrom: Hypophosphatämie, Hypourikämie, Aminoacidurie, Glucosurie in Abwesenheit eines Diabetes mellitus), schwere Hyperkalzämie, Hyperviskositätssyndrom bei Nierenschaden oder kryoglobulinämische Vaskulitis bzw. nephritisches Syndrom.</p>
	Starker Konsens

12.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Eine Nierenbiopsie zur Klassifikation der Form der renalen Beteiligung und Abgrenzung gegenüber anderen Nierenerkrankungen <b>sollte</b> durchgeführt werden, wenn Zeichen eines renalen Endorganschadens* vorhanden sind, der fachnephrologisch nicht eindeutig zuzuordnen sind.</p> <p>* Renale Manifestationen des Multiplen Myeloms lassen sich in solche mit und ohne Ablagerungen von monoklonalem Paraprotein einteilen. Toxische Leichtketten können sich intratubulär wie bei Cast Nephropathie oder extratubulär und glomerulär wie bei Amyloidose oder Light Chain Deposition Disease ablagern oder durch intrazelluläre Aufnahme Funktionsstörungen der Niere auslösen. Seltener ist eine Plasmazellinfiltration beteiligt. Häufig liegen Mischformen der Erkrankungen vor. Zu den Erkrankungen, die ohne Ablagerungen monoklonaler Paraproteine einhergehen, zählen die thrombotische Mikroangiopathie und die C3-Nephropathie (Nasr, Valeri et al. 2012, Leung, Bridoux et al. 2019). Eine Nierenschädigung mit Nachweis einer prädominanten Bence-Jones Proteinurie und/oder hoher Paraproteinlast im Serum weist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Cast Nephropathie hin. Bei Nachweis einer AL-/AH- oder AHL-Amyloidose in extrarenalen Organen (Herz, Leber, Fettgewebe, Darm) und prädominant glomerulärer Proteinurie ist die Diagnose einer renalen Amyloidose als ausreichend sicher zu betrachten. In beiden Fällen erscheint eine nierenbiopsische Diagnosesicherung nicht zwingend erforderlich (Hutchison, Batuman et al. 2012, Dimopoulos, Sonneveld et al. 2016).</p>
	Starker Konsens

12.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Bei einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) oder eines Smouldering Myeloma <b>sollte</b> eine Nierenbiopsie erfolgen, wenn Zeichen einer Nierenschädigung (eGFR-Verlust, pathologischer Albumin/Kreatinin-Quotient, Erythrozyturie/Hämaturie (ohne Hinweis auf eine Quelle in den ableitenden Harnwegen), renal-tubuläre Azidose oder Zeichen einer proximalen Tubulus-Dysfunktion) vorliegen.</p> <p>* Renale Manifestationen des Multiplen Myeloms lassen sich in solche mit und ohne Ablagerungen von monoklonalem Paraprotein einteilen. Toxische Leichtketten können sich intratubulär wie bei Cast Nephropathie oder extratubulär und glomerulär wie bei Amyloidose oder Light Chain Deposition Disease ablagern oder durch intrazelluläre Aufnahme Funktionsstörungen der Niere auslösen. Seltener ist eine Plasmazellinfiltration beteiligt. Häufig liegen Mischformen der Erkrankungen vor. Zu den Erkrankungen, die ohne Ablagerungen monoklonaler Paraproteine einhergehen, zählen die thrombotische Mikroangiopathie und die C3-Nephropathie (Nasr, Valeri et al. 2012, Leung, Bridoux et al. 2019). Eine Nierenschädigung mit Nachweis einer prädominanten Bence-Jones Proteinurie und/oder hoher Paraproteinlast im Serum weist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Cast Nephropathie hin. Bei Nachweis einer AL-/AH- oder AHL-Amyloidose in extrarenalen Organen (Herz, Leber, Fettgewebe, Darm) und prädominant glomerulärer Proteinurie ist die Diagnose einer renalen Amyloidose als ausreichend sicher zu betrachten. In beiden Fällen erscheint eine nierenbiopsische Diagnosesicherung nicht zwingend erforderlich (Hutchison, Batuman et al. 2012, Dimopoulos, Sonneveld et al. 2016).</p>
	Starker Konsens

Durch das multiple Myelom verursachte Nierenschädigungen und insbesondere die Amyloidose können das Blutungsrisiko erhöhen, stellen per se aber keine Kontraindikation für eine Nierenbiopsie dar. Bei ausgeprägter Thrombopenie oder schwerer Gerinnungsstörung muss i.d.R. auf die Biopsie verzichtet werden. Dies ist bei multiplem Myelom eher selten der Fall. Neue Daten zeigen kein wesentlich erhöhtes Blutungsrisiko der Biopsie bei AL-Amyloidose [171], [170].

Das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie renaler Signifikanz (MGRS) stellt in den meisten Fällen eine Behandlungsindikation der zugrundeliegenden Plasmazelldyskrasie oder lymphoproliferativen Erkrankung dar und darf deshalb nicht übersehen werden. Die MGRS wird definiert als klonale proliferative Erkrankung, die ein

nephrotoxisches Paraprotein produziert und nicht die hämatologischen Behandlungskriterien eines spezifischen Malignoms erfüllt [172], [169].

12.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Eine nephrologische Konsultation mit der Frage zur Indikationsstellung einer Nierenbiopsie <b>sollte</b> erfolgen, falls im Verlauf der medikamentösen Therapie* (mit hämatologischen Therapieansprechen) eine Nierenfunktionsverschlechterung# eintritt.</p> <p>* Medikamentös bedingte Nierenschäden sind vielfältig und beinhalten akute tubuläre Schäden (Lenalidomid), interstitielle Nephritis (alle Therapeutika), thrombotische Mikroangiopathie (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib) neben selteneren Manifestationen. # - gemäß der Leitlinie Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) 2012 definiert als Serum-Kreatininanstieg von <math>\geq 0.3</math> mg/dl (<math>\geq 26.5</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>) oder auf das <math>\geq 1,5</math>-fache des Ausgangswerts innerhalb von 7 Tagen (bekannter oder geschätzter Zeitraum) oder eine Reduktion des Urinvolumens auf <math>&lt; 0.5</math> ml/kg/h für mindestens 6 Stunden [173].</p>
	Starker Konsens

### 12.1.1. Allgemeine Empfehlungen zum Patientenmanagement bei renaler Beteiligung

12.6	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine AL-Amyloidose oder Light Chain Deposition Disease <b>soll</b> zur Einleitung einer Therapie führen.
	Starker Konsens

Die Nierenerkrankung bei multiplen Myelom sollte erkannt und korrekt eingeschätzt werden. Sie kann eine Therapieindikation bedingen unabhängig vom hämatologischen Staging.

Die AL-Amyloidose ist eine Systemerkrankung, deren klinische Symptomatik vom Muster und Ausmaß des Organbefalls maßgeblich beeinflusst ist. Eine renale Beteiligung liegt in etwas 70 % der Fälle vor und manifestiert sich vorrangig in einer glomerulären Proteinurie. Etwa 50 % der Patient mit renaler Beteiligung bieten das Vollbild eines nephrotischen Syndroms. Eine kardiale Beteiligung kann sich in Form einer restriktiven Herzinsuffizienz oder Arrhythmien zeigen und bestimmt wesentlich die Prognose des Patienten. In über 90 % aller Fälle von AL-Amyloidosen liegt irgendeine Form der kardialen Beteiligung vor, während diese in ca. 50 % der Fälle bis zur restriktiven Herzinsuffizienz fortschreitet.

Eine neurologische Beteiligung findet sich in Form einer peripheren Polyneuropathie in 20 % aller Patienten. Auch das autonome Nervensystem kann betroffen sein und zu Darmmotilitätsstörungen bis hin zur Gastroparese und paralytischem Ileus führen. Gefürchtet ist die posturale Hypotonie mit Synkopenneigung als Ausdruck der kompromittierten autonomen Kontrolle der vasomotorischen Funktionen.

Weitere Manifestationsformen mit variablen Häufigkeiten sind Makroglossie als Ausdruck von Amyloidablagerungen in der Muskulatur, Blutungsneigung, Hepatomegalie und eine Lungenbeteiligung [174].

12.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Erstdiagnose eines multiplen Myeloms durch Nierenbeteiligung* <b>soll</b> eine fachonkologische Vorstellung mit entsprechendem Staging erfolgen. * Häufig (20-50%) gibt die renale Manifestation des multiplen Myeloms Anlass zur Erstdiagnose.
	Starker Konsens

12.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Diagnose einer Leichtketten Cast Nephropathie <b>sollte</b> die Erstlinientherapie bevorzugt Proteasom-Inhibitoren* in Kombination mit Dexamethason enthalten. * Proteasom-Inhibitoren zeigen bei Ansprechen eine rasche Leichtkettenreduktion [186], [185].
	Starker Konsens

Bei Vorliegen einer eingeschränkten eGFR sollen Medikamentendosen gemäß der Fachinformationen oder entsprechender Dosierungshilfen (z.B. [www.dosing.de](http://www.dosing.de); Uniklinik Heidelberg) an die eGFR angepasst werden. Aufgrund der oft unzureichenden Datenlage zur Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz bleiben Dosisanpassungen oft individuelle Therapieentscheidungen. Ein Monitoring der eGFR im Verlauf ist unerlässlich, um Über- und Unterdosierungen und die damit verbundenen Komplikationen zu vermeiden.

Iodhaltige Röntgenkontrastmittel waren in der Vergangenheit oft aus Sorge um eine kontrastmittel-induzierte Nierenschädigung insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion nicht eingesetzt worden. Die Inzidenz einer akuten Nierenschädigung nach Kontrastmittelexposition ist aber aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Grunderkrankungen, die einerseits die Indikation für die Kontrastmittel-gestützte Untersuchung darstellen, andererseits aber auch oft selbst eine akute Nierenschädigung bedingen, überschätzt worden. Nur in 1 % aller Patienten persistiert die Nierenfunktionseinschränkung über einen Zeitraum von 2 Monaten hinaus und nur 0.06% aller Patienten blieben aufgrund der Kontrastmittelexposition dauerhaft dialysepflichtig [187], [188].

Die intravenöse iodhaltige Kontrastmittelapplikation geht mit einem besonders niedrigen Risiko für eine kontrastmittel-induzierte akute Nierenschädigung einher; das Risiko bei arterielle Exposition mit renalem first-pass Effekt ist wenig gut definiert, stellt aber bei entsprechender Indikation keine Kontraindikation für den Einsatz dar. Ab einer eGFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> oder < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> bei Risikopatienten (Intensivstation, intraarterielle Applikation) werden vorbeugende Maßnahmen (Volumenexpansion) empfohlen. Die Menge an appliziertem Kontrastmittel sollte auf das diagnostisch nötige Minimum reduziert werden. (Empfehlungen gemäß der European Society of Urogenital Radiology – ESUR) [189], [190].

Eine rasche Reduktion der Leichtkettenlast zur Verhinderung einer persistierenden Cast-Bildung ist von entscheidender Bedeutung für die renale Prognose. Bereits 2010 konnte an einem Kollektiv von Patienten, die primär über die renale Myelom-Beteiligung diagnostiziert worden waren, gezeigt werden, dass ein Bortezomib-haltiges Regime in Abhängigkeit vom hämatologischen Ansprechen hohe Raten eines kompletten renalen Ansprechens mit einem eGFR-Anstieg auf > 60 ml/min hervorzurufen vermag [186]. Im Vergleich mit Thalidomid- und Lenalidomid-haltigen Regimen waren die Zeiten bis zum



Erreichen eines deutlichen (major) renalen Ansprechens mit Bortezomib am kürzesten, das renale Ansprechen am tiefsten [185]. Weitere prognostisch bedeutsame Faktoren in Bezug auf die Zeit bis zum renalen Ansprechen waren in dieser Arbeit hohe Dexamethason-Dosen (entsprechend  $\geq 160$  mg im ersten Therapiemonat), eine Ausgangs-eGFR von  $\geq 30$  ml/min nach MDRD-Formel und ein Patientenalter  $\leq 65$  Jahre. tologische Stammzelltransplantationen mit Hochdosis-Melphalan-Protokollen sind grundsätzlich bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung durchführbar, allerdings mit einer deutlich erhöhten interventionsbedingten Mortalität vergesellschaftet, die aber primär die höhere Tumormasse als die Nierenfunktion als unabhängigen Risikofaktor widerspiegelt [175]. Ab einer eGFR von weniger als 60 ml/min wird aufgrund der verstärkten Toxizität eine Dosisreduktion auf 140 mg/m<sup>2</sup> Melphalan empfohlen [176].

Lenalidomid wird zu über 80 % renal eliminiert [177]. Dennoch erscheint eine nierenfunktionsadaptierte Gabe zumindest in Patienten mit milder bis mäßiggradiger Nierenfunktionseinschränkung ohne exzessive Toxizität einherzugehen und unabhängig von der Nierenfunktionsstörung ein gutes Therapieansprechen erreichen zu können [178]. Thalidomid dagegen wird nicht renal eliminiert und muss nicht dosisadaptiert werden.

Für Pomalidomid, Ixazomib, Carfilzomib, Elotuzumab, Daratumumab liegen Daten zur Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vor. Es wird zudem auf die bestehenden Fachinformationen und Zulassungen verwiesen.

Pomalidomid kann in unveränderter Dosis bei Patienten mit mäßiggradig bis hochgradiger Nierenfunktionsstörung ohne Dialysepflichtigkeit gegeben werden, ohne dass es zu einer relevanten Steigerung der Exposition kommt. Die Hämodialysebehandlung erhöht die Pomalidomidclearance signifikant, so dass eine Gabe an Dialysetagen nach der Dialyse nötig ist. Dialysepflichtige Patienten haben gegenüber Patienten mit normaler Nierenfunktion eine bis zu 35% erhöhte Exposition [179].

Ixazomib wird nicht relevant durch die Hämodialyse entfernt, so dass eine Gabe unabhängig von der Dialysebehandlung erfolgen kann. Eine pharmakokinetische Studie, die Daten von Phase I-/II-Studien zusammenfasste, konnte keinen Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Ixazomib-Clearance herstellen [180]. Neuere Untersuchungen konnten ergänzend belegen, dass für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflichtigkeit eine erhöhte Wirkstoffexposition mit erhöhtem Risiko für unerwünschte Arzneimittelreaktionen vorliegt [181]. Zur Reduktion der Komplikationsraten wird daher eine Dosisreduktion auf 3 mg/d empfohlen.

Carfilzomib erfordert keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz und sollte gemäß Fachinformationen aufgrund einer fehlenden Datenlage zur Clearance durch Hämodialyse nach der Dialysebehandlung verabreicht werden. In den Zulassungsstudien und einer rezenten Metaanalyse fanden sich jedoch Hinweise auf erhöhte Raten von renalen Nebenwirkungen, so dass die Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung zurückhaltend indiziert werden sollte [182].

In einer kleinen Studie mit 26 Patienten wurde die Pharmakokinetik von Elotuzumab in Patienten mit normaler, eingeschränkter oder stark eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Dabei zeigten sich keine relevanten Unterschiede in pharmakokinetischen Parametern, so dass bei niereninsuffizienten Patienten eine Behandlung ohne Dosisanpassung durchgeführt werden kann [183].

Eine Anwendung von Daratumumab bei Dialysepatienten ohne Dosisreduktion erscheint möglich [184].

### 12.1.2. Besondere Aspekte bei Patienten mit Cast Nephropathie

12.9	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Therapie der Cast Nephropathie* <b>soll</b> eine rasche Antimyelom-Therapie, ein konsequentes Volumenmanagement und, falls erforderlich bei akutem Nierenversagen, die Dialysetherapie beinhalten.  * histologisch gesichert oder mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit
	Starker Konsens

Eine Verzögerung der Therapieeinleitung ist nachweislich mit einem schlechteren Outcome verbunden [191].

12.10	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung im Rahmen einer Cast Nephropathie <b>sollte</b> eine Diurese von >3 L/d mittels kristalloidem Volumenersatz angestrebt werden, wenn dafür keine Kontraindikationen vorliegen und keine Oligo-Anurie besteht.
	Konsens

12.11	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Hyperkalzämie-induzierte Hypovolämie <b>soll</b> korrigiert werden.
	Starker Konsens

12.12	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Schleifendiuretika <b>sollten</b> nicht zur Steigerung der Diurese eingesetzt werden, sondern auf die Behandlung einer Hypervolämie beschränkt bleiben.
	Starker Konsens

Pathophysiologische Daten aus dem Rattenmodell deuten auf eine erhöhte tubuläre Präzipitationsneigung der Leichtketten nach Gabe von Schleifendiuretika hin [192].

Zwar konnte gezeigt werden, dass die Urinalkalisierung die Interaktion von Leichtketten mit Tamm-Horsefall-Protein reduziert [193]. Humane Daten, die eine Wirksamkeit zur Behandlung der Cast Nephropathie bei Myelom-Patienten belegen, fehlen jedoch [194]. Zudem besteht möglicherweise im Zusammenhang mit der Gabe von alkalisierenden Substanzen ein erhöhtes Risiko für die Präzipitation von Calcium-Phosphat-Kristallen [195].

12.13	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Dialysebehandlung mittels <i>high cut-off</i> Dialysemembranen ausschließlich zum Zweck der Reduktion der Serum-Leichtkettenlast <b>soll nicht</b> erfolgen.
	Starker Konsens

Die Ergebnisse der EuLITE-Studie, die insgesamt 90 Patienten mit akutem Nierenversagen durch eine bioptisch gesicherte Cast Nephropathie 1:1 auf konventionelle (high-flux) und high cut-off Hämodialysefilter randomisierte, konnte keinen Unterschied im primären Outcome der Dialysefreiheit nach 90 Tagen belegen [196]. Zu bemerken ist, dass alle Patienten Bortezomib-halte Therapieregime erhielten.

Die französische MYRE-Studie mit 98 dialysepflichtigen Myelom-Patienten mit bioptisch gesicherter Cast Nephropathie, die 1:1 auf konventionelle und *high cut-off* Hämodialysefilter randomisierte, konnte zwar Unterschiede in der Dialysefreiheit für die sekundären Endpunkte nach 6 und 12 Monaten zeigen, verfehlte aber den primären Endpunkt der Dialysefreiheit nach 3 Monaten [197].

12.14	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Plasmaaustauschbehandlung* zur Reduktion der Serum-Leichtkettenlast <b>soll</b> bei Cast Nephropathie <b>nicht</b> erfolgen.  * Für eine Immunadsorption gibt es aktuell keine Indikationen beim multiplen Myelom.
	Starker Konsens

In einer kanadischen Studie mit insgesamt 104 Patienten mit akutem Nierenversagen bei Erstdiagnose eines multiplen Myeloms wurden 1:1 auf konventionelle Therapie und konventionelle Therapie plus 5-7 Plasmaaustauschbehandlungen innerhalb der ersten 10 Tage nach Diagnosestellung randomisiert. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für den zusammengesetzten Endpunkt aus Tod, Dialyseabhängigkeit nach 6 Monaten und einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [198].

Colchicin wird nicht zur Behandlung der Cast Nephropathie empfohlen. Zwar konnte gezeigt werden, dass Colchicin die Präzipitation von Leichtketten mit Tamm-Horsefall-Protein im Tubuluslumen im Rattenmodell verhindert [192]. In gesunden menschlichen Probanden waren die Ergebnisse hingegen weniger vielversprechend, so dass aktuell keine Datenlage zur Empfehlung des Einsatzes von Colchicin in der Cast Nephropathie besteht [199].

Aufgrund potenzieller Komplikationen bleibt die Plasmaaustauschbehandlung symptomatischer Patienten mit Hyperviskositätssyndrom und kryoglobulinämischer Vaskulitis vorbehalten. Dies entspricht den Empfehlungen der American Society for Apheresis [200]. Die Guideline stellt für die Behandlung symptomatischer Patienten mit Hyperviskosität eine IB (starke Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz) aus, die auf kontrollierte Studien, Fallserien und Einzelfallberichte basiert. Für die kryoglobulinämische Vaskulitis besteht eine schwache Empfehlung mit allerdings hohem Evidenzgrad, wobei einschränkend zu sagen ist, dass der Großteil der Patienten an einer HCV-assoziierten gemischten Kryoglobulinämie litt und somit die Ergebnisse

nur eingeschränkt auf Patientenpopulationen mit monoklonalem Paraprotein übertragbar sind.

### 12.1.3. Besondere Aspekte bei Patienten mit AL-Amyloidose

12.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit AL-Amyloidose* <b>sollte</b> eine komplette hämatologische Remission mit Normalisierung der Leichtketten angestrebt werden. * histologisch gesichert
	Starker Konsens

Große retrospektive Analysen von Patienten mit AL-Amyloidose konnten ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Erreichen einer (stringent) *complete response* belegen [201], [203], [202].

### 12.1.4. Aspekte der Nachsorge von Patienten mit chronischer Nierenschädigung bei multiplem Myelom

12.16	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Nierenfunktion <b>sollte</b> in regelmäßigen Abständen* mittels geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (nach CKD-EPI) bestimmt werden. * Das Zeitintervalle richten sich nach der Dynamik des Nierenverlusts. Bei allen Patienten sollte mindestens alle 6 Monate die eGFR bestimmt und dokumentiert werden.
	Starker Konsens

Die Leitlinie „*Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, 2012*“ wurde 2013 herausgegeben. Hier sei auf die Kapitel: „*Definition, identification, and prediction of CKD progression*“ und „*Referral to specialists and models of care*“ verwiesen [204], [205]. Die Häufigkeit von Verlaufskontrollen hinsichtlich vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz richtet sich nach der Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression. Das Risiko wird mittels eGFR-Bestimmung und Quantifizierung der Albuminurie klassifiziert (siehe Abbildung [Abbildung 5](#)). Spezifische KDIGO-Empfehlungen für Patienten mit Multiplem Myelom fehlen, so dass sich die Indikation und Häufigkeit der fachnephrologischen Betreuung an den allgemeinen Empfehlungen für nierenkranke Patienten orientiert. Gemäß den KDIGO-Leitlinien sollte eine fachnephrologische Vorstellung erfolgen, wenn (a) die Definition einer akuten Nierenschädigung (siehe Empfehlung 12.1.) erfüllt ist oder ein abrupter Abfall der eGFR beobachtet wird, wenn (b) die eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beträgt, (c) eine Albuminurie von > 300 mg/g Kreatinin oder eine Proteinurie von > 500 mg/g Kreatinin vorliegt, (d) eine Progression der chronischen Niereninsuffizienz eingetreten ist (definiert in [204]), (e) eine unerklärte Hämaturie auftritt, (f) bei Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz eine therapierefraktäre Hypertonie (unkontrolliert unter ≥ 4 Antihypertensiva) vorliegt, (g) persistierende Störungen des Kaliumhaushalts auftreten, (h) eine rezidivierende oder schwere Nephrolithiasis besteht oder (i) eine erbliche Nierenerkrankung besteht.

Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Abbildung 4: Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category Tafel 1 (2013)

Die aktuell gültigen Empfehlungen zur Behandlung der Komplikationen der chronischen Nierenschädigung finden sich in den Kapiteln „*Management of progression and complications of CKD*“ und „*Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats or investigating complications of CKD*“ und dem 2017 veröffentlichten Update „*Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*“ [206], [207], [209], [208].

12.17	<b>Konsensbasiertes Statement</b>
<b>EK</b>	Bei terminaler Niereninsuffizienz stehen als Nierenersatzverfahren die Hämodialyse und die Peritonealdialyse zur Verfügung.
	Starker Konsens

Zahlreiche Studien haben sich mit dem Vergleich von Hämodialyse und Peritonealdialyse befasst [217], [213], [216], [215], [214], [210], [218], [219], [220], [211]. Die Resultate sind divergent, ohne dass sich eine eindeutige Empfehlung zu einem der Verfahren ableiten ließe. Daher richten sich die Empfehlungen nach den allgemeinen Empfehlungen zur Einleitung und Wahl der Modalität der chronischen

Dialysebehandlung mit besonderem Hinblick auf die Komorbiditäten, persönlichen Präferenzen und logistischen Möglichkeiten des Patienten.

Eine allogene Nierentransplantation kann bei Patienten mit Multiplem Myelom und terminaler Niereninsuffizienz als Einzelfallentscheidung erwogen werden, wenn mindestens eine *very good partial response* (VGPR) über 12 Monate erreicht worden ist. Diese Empfehlungen richten sich nach der in Kürze erscheinenden Leitlinie der KDIGO-Initiative zur Evaluation von potenziellen Nierentransplantationskandidaten (Stand Oktober 2018 - *public review*). In einem Register der ERA-EDTA (European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) konnten 35 Myelom-Patienten identifiziert werden, die einer Nierentransplantation zugeführt wurden. Auch wenn hierbei von einem hochselektionierten Kollektiv ausgegangen werden muss, sind die Langzeitüberlebensdaten mit einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 9.6 Jahren vielversprechend [212]. Die Interpretation von Überlebensdaten von Myelom-Patienten ist dadurch erschwert, dass viele Daten vor der Einführung hocheffektiver Antimyelom-Therapien und nicht systematisch erhoben worden sind, so dass aktuell eine solide Entscheidungsgrundlage fehlt. Die Entscheidung zur Transplantation sollte daher in diesen Fällen in einem interdisziplinären Team aus Hämatonkologen und (Transplant)-Nephrologen erfolgen.

## 12.2. Ossäre Komplikationen

Osteolytische Komplikationen treten häufig bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eines multiplen Myeloms auf. Wichtige Symptome sind:

- neurologische Symptome, wie eine spinale Kompression, eine Nervenwurzel- oder Hirnnervenkompressionen
- pathologische Frakturen und
- Knochenschmerzen.

Insbesondere die aufgrund von Frakturereignissen im Wirbelkörperbereich auftretende neurologischen Symptome bedürfen einer unverzüglichen Therapie.

12.18	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei spinaler Kompression <b>soll</b> - interdisziplinär abgestimmt und abhängig von Grad und der klinischen Dynamik der Kompression sowie Grad der knöchernen Instabilität - eine Strahlentherapie und/oder ein chirurgischer Eingriff erfolgen.
<b>GRADE</b>	[221]; [222]; [223]
⊕⊕⊕⊕	Mortalität
⊕⊕⊕⊕	Morbidität
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊕⊕	Lebensqualität
	Starker Konsens

12.19	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei pathologischen Frakturen oder drohender Fraktur gewichtstragender Skelettanteile <b>sollte</b> primär eine stabilisierende chirurgische Intervention erwogen werden. Dieser sollte sich - unter Berücksichtigung der systemischen Therapie - eine Radiotherapie der betroffenen Skelettanteile anschließen.
<b>GRADE</b>	[224]; [225]
⊕⊕⊕⊕	Morbidität / Mortalität: Not reported
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊕⊕	Lebensqualität
	Starker Konsens

12.20	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine lokale Radiotherapie mit dem Ziel der Analgesie <b>kann</b> in Fraktionierungen von 1 x 8Gy, 5 x 4Gy, 10 x 3Gy 15 x 2,5Gy oder 20 x 2 Gy appliziert werden.
GRADE	[223]; [226]; [227]; [228]; [229]; [230]; [231]
⊕⊕⊕⊕	Mortalität
⊕⊕⊕⊕	Morbidität
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊕⊕	Lebensqualität
	Starker Konsens

12.21	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Das Bestrahlungsvolumen zur Symptomkontrolle <b>sollte</b> zur Schonung der Knochenmarksreserve möglichst klein gehalten werden.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Zur Anwendung der Radiotherapie bei der Behandlung von Komplikationen des multiplen Myeloms existieren fast ausschließlich Fallkontroll-Studien und retrospektive Datenanalysen. Wenige Arbeiten untersuchten randomisiert den analgetischen Effekt verschiedener Fraktionierungsschemata der Radiotherapie bzw. die Verbesserung neurologischer Symptome bei spinaler Kompression.

### Spinale Kompression und ossäre Instabilität

Zur chirurgischen Intervention bei spinaler Kompression existieren prospektive Studien [221], [222], die eine verbesserte motorische Funktion nach operativer Entlastung spinaler Kompressionen vorrangig bei metastasierten soliden Tumoren zeigen. Patienten mit multiplen Myelom sind dabei aufgrund ihrer im Vergleich höheren Radiosensibilität ausgeschlossen worden.

Die alleinige Radiotherapie stellt eine wirksame primäre Behandlungsmethode der spinalen Kompression dar [223]. Von 238 untersuchten Myelompatienten betrug die lokale Kontrolle nach 1 Jahr 93%, 64% der initial bettlägerigen Patienten erlangten nach Radiotherapie ihre Gehfähigkeit zurück [238]. Zwischen den Fraktionierungen von 5 x 4Gy und 10 x 3Gy bestand in einer randomisierten Studie von Patienten mit spinaler Kompression unter Einschluss von wenigen Patienten (N=16) mit multiplen Myelom kein signifikanter Unterschied in der Verbesserung neurologischer Symptome und der Wiedererlangung der Mobilität [223]. In einer weiteren matched pair Analyse bei Patienten mit metastatischer spinaler Kompression unter Einschluss des multiplen Myeloms zeigten sich höhere lokale Kontrollraten nach Applikation höherer Strahlendosen (37,5Gy/15 Fraktionen und 40Gy/20 Fraktionen) gegenüber 30Gy/10 Fraktionen [232]. Eine retrospektive Analyse an 172 Myelompatienten mit spinaler Kompression zeigte eine häufigere Verbesserung der motorischen Funktion nach Bestrahlung mit einer Langkurs-Radiotherapie (10 x 3Gy; 15 x 2,5Gy; 20 x 2Gy) im Vergleich zu einer Kurzzeit-Radiotherapie (1 x 8Gy oder 5 x 4Gy) [226]. Zur Erhöhung



der lokalen Tumorkontrolle sollte also eine Langzeit-Bestrahlung mit 10 x 3Gy, 15 x 2,5Gy oder 20 x 2,0Gy zur Anwendung kommen.

Die Wahl der Therapiemodalität bei spinaler Kompression (Operation, Strahlentherapie) sollte in enger Abstimmung zwischen den behandelnden Disziplinen nach Ausprägung und Entstehung der klinischen Symptomatik und operativem Risiko entschieden werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen oder Drohen einer knöchernen Instabilität ist ein primär operatives Verfahren als vorrangig zu bewerten. Eine operative Stabilisierung sollte mit einer Radiotherapie der betroffenen Skelettanteile kombiniert werden. In das Behandlungskonzept sollte die notwendige systemische Therapie durch enge Absprache mit der internistischen Onkologie einbezogen werden. Insbesondere auf synergistische Toxizitätseffekte im Zusammenhang mit der systemischen Therapie ist zu achten.

### **Analgetischer Effekt**

Als lokale analgetische Therapie osteolytischer Skelettmanifestationen steht eine Radiotherapie oder bei vertebraler Lokalisation eine Vertebroplastie bzw. Kyphoplastie zur Verfügung. Die Radiotherapie ist eine wirksame Behandlungsmethode bei myelombedingten Knochenschmerzen mit Ansprechraten (komplette und partielle Schmerzreduktion) von über 80%. Dies belegen zahlreiche meist retrospektive Datenanalysen [235], [234], [233], [227]. Der schmerzlindernde Effekt ist weitgehend unabhängig von der Fraktionierung der Bestrahlung (Kurzzeit- oder Langzeit-Therapie) nachweisbar. So verglich eine randomisierte Studie die Fraktionierungen 1 x 8 Gy (Kurzzeit-Therapie) und 10 x 3Gy (Langzeit-Therapie) und erreichte ein analgetisches Ansprechen in 80,2% ohne Unterschied zwischen den beiden Armen [228]. Die gemessene Verbesserung der Lebensqualität beschränkte sich in dieser Untersuchung auf die längere Fraktionierung (10 x 3 Gy). Eine Strahlentherapie führt zu einer Rekalzifizierung der befallenen Skelettanteile in 30-50% und zu einem Anstieg der Knochendichte [229].

Die Kyphoplastie und Vertebroplastie zeigen als interventionell-chirurgische Maßnahmen eine Reduktion der Schmerzintensität und positive Auswirkungen auf die schmerzbedingte Immobilität (Oswestry disability index) [236]. Hinweise für eine signifikante Überlegenheit gegenüber einer perkutanen analgetischen Radiotherapie finden sich nicht (siehe Evidenztabelle im Leitlinienreport). Eine retrospektive Studie zeigte nach einer Kyphoplastie eine erhöhte postinterventionelle Stabilität der behandelten Wirbelkörper im Vergleich zur Radiotherapie und systemischen Therapiemaßnahmen [237].

Die Strahlentherapie ist meist eingebettet in systemische Therapiemaßnahmen und hatte eine schnelle und anhaltende Symptomkontrolle zum Ziel. Aufgrund der zu erwartenden irreversiblen Schädigung des Knochenmarkes durch eine Strahlenbehandlung in den genannten Fraktionierungen hat die Größe des Bestrahlungsvolumens befallener Skelettanteile unmittelbare Auswirkungen auf die Tolerabilität und Toxizität der systemischen Therapie.

## 13. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Dr. Lukas John, PD Dr. Robert Semrau, PD Dr. Daniela Trog, Prof. Dr. Markus Munder, PD Dr. Sebastian Fetscher, Prof. Dr. Nicolaus Kröger, Matthias Hellberg-Naegele, Dr. Marc Bärtsch, Dr. Elias Mai

### 13.1. Indikation zur Therapie

Dr. Lukas John

#### SLiM-CRAB-Kriterien

13.1	Konsensbasiertes Statement
<b>EK</b>	<p>Als Grundlage der Therapieindikation werden die SLiM-CRAB-Kriterien der IMWG verwendet:</p> <p>Diese beinhalten eine Plasmazellinfiltration von mehr als 10% und einer der folgenden Punkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. erhöhter Serum Kalzium Spiegel (Calcium): &gt;0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder &gt;2,75 mmol/l</li> <li>2. Niereninsuffizienz (Renal): Kreatinin-Clearance &lt; 40ml/min oder Serum-Kreatinin-Wert &gt;2,0 mg/dl</li> <li>3. Anämie (Anemia): Hb-Wert &gt;2,0 g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder &lt;10 g/dl</li> <li>4. Skelettkomplikationen (Bone): Osteolyse(n)</li> <li>5. Klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 60% (Sixty)</li> <li>6. Freie Leichtketten-Ratio (betroffen/ nicht-betroffen) ≥100 (Light Chains) und Absolutwert &gt; 100mg/l*</li> <li>7. &gt; 1 fokale Läsion (&gt; 5mm) in der Ganzkörper-MRT-Bildgebung (Siehe auch Empfehlung 13.1.)</li> </ol>
	Starker Konsens

13.2	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei abweichenden Ergebnissen zwischen Histologie und Zytologie <b>soll</b> der höhere Wert zur Bewertung des Ausmaßes der Knochenmarkinfiltration verwendet werden.
	Starker Konsens

13.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei alleiniger Therapieindikation aufgrund einer Leichtkettenratio > 100 oder > 1 fokalen Läsion im MRT <b>kann</b> vor Therapiebeginn eine Kontrolle zur Einschätzung der Dynamik abgewartet werden.
	Starker Konsens

13.4	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	In Einzelfällen <b>kann</b> eine Therapie auch aufgrund von tumorassoziierten Symptomen, die nicht in den SLiM-CRAB-Kriterien enthalten sind, begonnen werden.
	Starker Konsens

Die Grundlagen der Therapieindikation bei Patienten mit Multiplem Myelom sind durch die SLiM-CRAB Kriterien der IMWG definiert. Als Grundlage der Therapieindikation eines Multiplen Myeloms gilt eine Plasmazellinfiltration von mehr als 10% im Knochenmark oder der Nachweis eines Plasmozytoms sowie das Auftreten eines Endorganschadens (CRAB-Kriterien). Um Patienten mit einem hohen Risiko, einen Endorganschaden zu entwickeln schon vor Auftreten desselben behandeln zu können wurden mit den SLiM-Kriterien Risikofaktoren identifiziert, die einen Endorganschaden in naher Zukunft absehbar machen und daher ebenfalls eine Therapieindikation darstellen [35].

In einer retrospektiven Studie der Mayo-Klinik hatten Patienten mit mehr als 60% Plasmazellen im Knochenmark ein Risiko von 95% innerhalb von 2 Jahren CRAB-Kriterien zu entwickeln [245]. Dieses Ergebnis wurde in 2 unabhängigen Studien bestätigt [241], [246].

In einer Kohortenanalyse an Patienten nach Induktionstherapie wurde gezeigt, dass bei abweichenden Ergebnissen zwischen Histologie und Zytologie der jeweils höhere Wert am besten mit den serologischen Parametern und dem progressionsfreiem Überleben der Patienten korreliert. Bei abweichenden Ergebnissen zwischen Histologie und Zytologie soll daher der jeweils höhere Wert verwendet werden [244].

Das Risiko für Patienten mit einer Leichtkettenratio >100 innerhalb von 2 Jahren CRAB-Kriterien zu entwickeln, lag in zwei retrospektiven Studien zwischen 64 und 72% [241], [242]. Patienten mit mehr als einer fokalen Läsion im MRT hatten retrospektiv ein Risiko von 70% innerhalb von 2 Jahren Endorganschäden zu erleiden [72], [240].

Bei alleinigem Vorliegen eines der beiden SLiM-Kriterien: Leichtkettenratio > 100 oder > 1 fokale Läsion im MRT liegt das Risiko für einen Endorganschaden in den nächsten 2 Jahren bei ca. 70%, so dass in diesem Fall eine Verlaufskontrolle zur Einschätzung der Dynamik abgewartet werden kann.

Die SLiM-CRAB-Kriterien wurden entwickelt, um Smoldering-Myeloma-Hochrisikopatienten zu identifizieren und einer frühzeitigen Therapie zuzuführen, da für einen frühen Therapiebeginn ein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden konnte [243]. In einer weiteren Studie, in der die Wirkung von Siltuximab untersucht wurde, zeigte sich aber lediglich ein Trend zur Verlängerung des asymptomatischen Stadiums ohne Vorteil für das Gesamtüberleben durch die Therapie mit dem Antikörper [239]. Durch die SLiM-Kriterien werden ca. 20% der Patienten therapiert, obwohl ein Endorganschaden erst spät oder gar nicht eingetreten wäre. Dies wird in Kauf

genommen, da die Langzeitfolgen der potentiellen Endorganschäden, insbesondere Nierenversagen oder pathologische Frakturen, zu schwerwiegend sind, um ein abwartendes Vorgehen zu rechtfertigen.

Neben den SLiM-CRAB Kriterien können andere Symptome einen Therapiebeginn nötig machen. So kann es auch durch B-Symptomatik, rezidivierende Infekte, Hyperviskositätssyndrom, Tumorschmerzen, Leichtketten-Amyloidose oder durch eine paraneoplastische Polyneuropathie zu starken Einschränkungen der Lebensqualität kommen, die durch eine Therapie gebessert werden können. Da diese Symptome im Normalfall mit einer hohen Tumoraktivität einhergehen oder bei der Amyloidose eine eigenständige Erkrankungsform bilden verweist die IMWG auf die SLiM-CRAB Kriterien [35]. In begründeten Einzelfällen kann eine Therapie aber auch aufgrund dieser Symptome begonnen werden.

Verwandt hiermit ist das Konzept der Monoklonalen Gammopathie klinischer Signifikanz (MGCS), das später noch weiter ausgeführt wird.

### POEMS-Syndrom

13.5	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Beim POEMS Syndrom mit bis zu 3 isolierten Läsionen <b>soll</b> eine lokale Bestrahlung erfolgen.
	Starker Konsens

13.6	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei POEMS mit disseminiertem Befall <b>sollte</b> die Behandlung analog zu der des Multiplen Myeloms erfolgen.
	Starker Konsens

Das POEMS-Syndrom ist ein Akronym und steht für **P**olyneuropathie, **O**rganomegalie, **E**ndokrinopathie, **M**onoklonale Gammopathie und **S**kinveränderungen (Skin). Die Diagnose wird durch das obligate Vorliegen einer Gammopathie und einer Polyneuropathie, sowie mindestens 2 Major- (Osteosklerotische Läsionen, M. Castleman, erhöhte VEGF-Spiegel) und 2 Minor-Kriterien (Organomegalie, Wassereinlagerungen, Endokrinopathie, Hautveränderungen, Papillenödem, Thrombozytose oder Polycythämie) gestellt [258].

In einer retrospektiven Untersuchung von Humeniuk et al. wurde der Effekt einer alleinigen Bestrahlung von bis zu 6 osteoblastischen Läsionen untersucht. Hier zeigte sich allein durch die Bestrahlung eine klinische Verbesserung bei 75% der Patienten und eine langfristige Kontrolle der Erkrankung bei mehr als 50% der Patienten (4 Jahres EFS 52%). Bei limitierter Erkrankung mit bis zu 3 osteoblastischen Läsionen soll daher eine lokale Bestrahlung mit dem Ziel einer langfristigen Remission durchgeführt werden [251].

Bei disseminiertem Befall sollte eine systemische Chemotherapie analog der Therapie des Multiplen Myeloms durchgeführt werden [257]. Aufgrund der Seltenheit des POEMS-Syndroms gibt es keine randomisierten Studien mit eindeutigen Therapieempfehlungen [253]. In verschiedenen Untersuchungen waren aber sowohl

lenalidomidhaltige [255], [256], [247], als auch bortezomibhaltige Schemata [250] und die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wirksam [252], [249], [254], [248]. Bortezomib sollte aufgrund der Gefahr einer Verschlimmerung der Polyneuropathie allerdings mit Vorsicht verwendet werden.

### Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz

13.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Verdacht auf eine Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz <b>sollte</b> eine Biopsie des befallenen Organs zur Sicherung der Diagnose erfolgen.
	Starker Konsens
13.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Monoklonale Gammopathie Renaler Signifikanz <b>sollte</b> behandelt werden.
	Starker Konsens

Die Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen bei der es durch ein monoklonales Protein eines nichtmalignen B-Zellklons direkt oder indirekt zu Organschäden kommt, ohne dass die diagnostischen Kriterien eines Multiplen Myeloms erfüllt sind. Eine monoklonale Gammopathie kann dabei durch Ablagerung des monoklonalen Proteins oder Autoreaktivität zu einer Vielzahl von Symptomen führen, z.B. Nierenschäden, Polyneuropathie, bullösen Hauterkrankungen, Kälteagglutinin-assoziierten Erkrankungen, Xanthomatosen oder Gerinnungsstörungen [262], [264]. Zugrunde liegen müssen dabei nicht immer Plasmazellerkrankungen, auch Lymphome (z.B. M. Waldenström) können zu einer monoklonalen Gammopathie klinischer Signifikanz führen.

Eine monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz ist sehr selten, am häufigsten ist die Niere im Sinne einer monoklonalen Gammopathie renaler Signifikanz beteiligt, wobei die Schädigung hier verschiedenste Ursachen wie Leichtkettenablagerung, Amyloidablagerung oder entzündliche Vorgänge haben kann. Wichtig ist der Ausschluss alternativer Ursachen der Nierenschädigung zur Vermeidung einer unnötigen Therapie. Zur Bestätigung der Diagnose eines MGRS soll daher eine Nierenbiopsie zur Sicherung der Diagnose und Feststellung der Pathogenese erfolgen [259]. Diese kann auch Hinweise auf den zugrunde liegenden B-Zellklon liefern, so dass die Feststellung der Pathogenese auch für die Auswahl der Therapie relevant ist. Dasselbe gilt für die Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz. Auch hier sollte eine genaue Abklärung sowie Biopsie des betroffenen Organs erfolgen, um die Pathogenese eindeutig auf die Gammopathie zurückzuführen.

Aufgrund des hohen Risikos einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion sollte eine Monoklonale Gammopathie renaler Signifikanz behandelt werden. Mehrere Studien haben gezeigt, dass mit einer Kontrolle der monoklonalen Gammopathie auch ein Schutz der Niere erreicht werden kann [261], [263], [260], [265].

Eine Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz kann behandelt werden, wenn durch die Behandlung eine Verbesserung der Symptome zu erwarten ist.

## 13.2. Auswahl der Therapieintensität

Dr. Lukas John

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, wobei die Mehrzahl der Erkrankten mehr als 65 Jahre alt ist. Daher liegen bei vielen Patienten Komorbiditäten vor die einen Einfluss auf die Auswahl der Therapie haben. Die Therapie soll daher an die Begleiterkrankungen angepasst werden. Weiterhin sollen die individuellen Wünsche des Patienten berücksichtigt und in die Therapieziele mit aufgenommen werden.

13.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Alle Patienten, die potenziell für eine autologe Transplantation in Frage kommen, <b>sollten</b> in einem Transplantationszentrum zur Prüfung der Transplantationsfähigkeit vorgestellt werden.
GRADE	[266]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Erhalt einer systemischen Therapie / Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.10	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Fitte Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, insbesondere ohne kardiopulmonale Begleiterkrankungen <b>sollten</b> eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer Hochdosistherapie erhalten.
	Starker Konsens

Auch im Zeitalter der neuen Substanzen ist eine Hochdosistherapie im Anschluss an die Induktionstherapie weiter die Therapie der Wahl für geeignete Patienten, mit einem signifikanten Vorteil hinsichtlich Remissionsstatus und PFS, sowie in mehreren Studien auch für das Gesamtüberleben.

In einer Studie von Gay et al. wurde eine Konsolidierung bestehend aus 6 Zyklen RCD mit einer Hochdosistherapie mit Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> gefolgt von einer Lenalidomidhaltigen Erhaltungstherapie verglichen. Das PFS (28,6 vs 43,3 Monate; HR 2,51, p<0,001) und 4-Jahresüberleben (73% vs. 86%; HR 2,40, p=0,004) war signifikant besser für Patienten, die eine Hochdosis erhalten hatten [268]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Palumbo et al. in der eine Konsolidierung mit MPR mit einer Hochdosis verglichen wurde [271]. In der EMN02/HO-95-Studie fand sich ein positiver Effekt der Hochdosis auf das PFS auch für eine bortezomibhaltige Induktionstherapie [267].

Attal et al. zeigten in der IFM-2009 Studie den Vorteil einer Hochdosistherapie hinsichtlich PFS auch für eine Induktionstherapie mit einer Bortezomib/Lenalidomid-Kombination und Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich allerdings bisher kein signifikanter Unterschied [272].

Metaanalysen zeigen ebenfalls einen Vorteil für das PFS sowie einen Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben. So fand eine Metaanalyse von Dhakal et al., in der 4 Studien verglichen wurden ein signifikant verbessertes PFS (HR 0,55 [95%CI 0,41-0,74];  $p=0,004$ ) und einen Trend für ein verbessertes OS (HR 0,76 [95%CI 0,42-1,36];  $p=0,20$ ) [273]. Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch in einer Metaanalyse von Su et al. [269].

Auch die aktuelle EMN02/HOVON-95-Studie, die die autologe Stammzelltransplantation mit einer Konsolidierung mit VMP verglich, zeigte einen deutlichen Vorteil für die Durchführung einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation hinsichtlich des PFS (medianes PFS mit Hochdosistherapie 56,7 Monate [95%CI 49,3-64,5] vs. 41,9 Monate bei Konsolidierung mit VMP [95%CI 37,5-46,9]; HR 0,73 [95%CI 0,62-0,85];  $p=0,0001$ ). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren aber über alle Patienten gesehen statistisch nicht signifikant (5-Jahres OS 75,1% in der Transplantationsgruppe vs. 71,6% in der VMP-Gruppe (HR 0,90 [95%CI 0,71-1,13]; angepasstes  $p=0,35$ ) [270].

Alle Patienten, die potentiell für eine Hochdosis in Frage kommen, sollen daher in einem Transplantationszentrum zur Prüfung der Transplantationsfähigkeit vorgestellt werden.

<b>13.11</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Chronologisches Alter und Nierenfunktion <i>sollten</i> nicht allein die Transplantationsfähigkeit entscheiden.
<b>GRADE</b>	[274]; [275]; [276]; [277]; [278]; [279]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

<b>13.12</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Alter > 70 Jahre <i>sollte</i> eine Behandlung mit autologer SCT nur im Rahmen klinischer Studien, dazu zählen Registerstudien, durchgeführt werden, da Sicherheit und Nutzen dieser Behandlung nicht ausreichend geprüft sind
	Starker Konsens

Bei der Prüfung der Transplantationsfähigkeit sollte nicht allein nach dem chronologischen Alter entschieden werden, sondern der Allgemeinzustand berücksichtigt werden. Es gibt viele retrospektive Untersuchungen, die zeigen, dass eine Hochdosistherapie mit Melphalan und autologer Stammzelltransplantation auch bei Patienten über 70 Jahren möglich ist und einen vergleichbaren Vorteil für PFS und/oder OS bringt wie bei jüngeren Patienten [289], [282], [280], [286], [131], [288], [284], [285], [281]. In einer retrospektiven Analyse von Saini et al. zeigte sich sogar, dass eine Hochdosis auch bei ausgewählten, über 80-jährigen Patienten sicher durchführbar ist [135]. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den bisher durchgeführten prospektiven Studien ein gemischtes Ergebnis. Während Facon et al. keinen signifikanten Vorteil für eine dosisreduzierte Hochdosis (Melphalan 100mg/m<sup>2</sup>) im

Vergleich zu MPT fand, zeigte sich in einer Studie von Palumbo et al. ein Vorteil für Melphalan 100mg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu einer Therapie mit Melphalan/Prednisolon bei älteren Patienten [287], [278]. Eine neuere Studie mit Bortezomib-basierter Induktionstherapie aber ohne Erhaltungstherapie zeigte die Sicherheit von Melphalan in Dosierungen von 140 mg/m<sup>2</sup> beziehungsweise 200mg/m<sup>2</sup> auch bei Patienten >65 Jahre [275]. Abweichend hierzu zeigte Gay et al. eine erhöhte, therapiebedingte Mortalität bei Patienten im Alter von 71 bis 75 Jahren für eine Hochdosistherapie mit Melphalan 2 x 100mg/m<sup>2</sup>, die signifikant höher war als in der Altersgruppe von 65 – 70 Jahren (19% vs. 3,9%, p=0,024) [275]. Es gibt bisher keine randomisierten Studien zum Stellenwert einer Hochdosischemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen ambulanten, konventionell dosierten medikamentösen Therapie bei Patienten über 65 Jahren im Zeitalter der neuen Substanzen [145]. Allerdings hat die GMMG-MM5 Phase 3-Studie, die zur Behandlung mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> ausreichend fitte Patienten bis zum Alter von 70 Jahren einschloss, gezeigt, dass sich bei Auswertung nach Altersgruppen (bis 60 Jahre n=353, 61-65 Jahre n=107, 66-70 Jahre n=141) fast identische Ergebnisse für progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und nicht rezidivbedingte Sterblichkeit zeigte [283]. Im Alter > 70 Jahre sollte eine Behandlung mit autologer SCT allerdings nur im Rahmen klinischer Studien (dazu zählen Registerstudien) durchgeführt werden, da Sicherheit und Nutzen dieser Behandlung nicht ausreichend geprüft sind.

Auch eine Niereninsuffizienz ist kein Ausschlusskriterium für eine Hochdosischemotherapie mit Melphalan [276].

13.13	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Transplantationsfähigkeit <i>soll</i> nicht nur bei Erstdiagnose, sondern erneut nach 2-3 Zyklen Therapie beurteilt werden.
	Starker Konsens

Bei Erstdiagnose kann es durch die Krankheitsaktivität zu einem reduzierten Allgemeinzustand kommen, der sich im Verlauf der Therapie deutlich bessern kann. Dadurch kann auch initial nicht fiten Patienten im Verlauf eine bessere Therapie angeboten werden. Die Beurteilung der Transplantationsfähigkeit und Intensität der Therapie sollte daher nicht nur vor Therapiebeginn, sondern erneut nach 2-3 Zyklen Therapie beurteilt werden.



13.14	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Unterstützend <i>sollte</i> ein Komorbiditätsindex wie der R-MCI oder IMWG-FI verwendet werden.
	Starker Konsens

Neben dem Alter sollte für die Auswahl der Therapieintensität die Fitness des Patienten herangezogen werden. Diese soll durch einen in der Behandlung von Myelompatienten erfahrenen Arzt erfolgen. Unterstützend kann ein Komorbiditätsindex wie der International Myeloma Working Group Frailty Index (IMWG-FI) oder der Freiburger Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI) verwendet werden [290], [139], [32]. In diesen Indices werden Patienten in 3 Kategorien („fit“, „intermediate fit“ und „frail“) eingeteilt (siehe auch [Kapitel 11](#)) [291].

## 13.3. Indikation zur Strahlentherapie

PD Dr. Daniela Trog

### 13.3.1. Behandlung solitärer Plasmozytome

13.15	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei einem solitären Plasmozytom soll eine lokale Bestrahlung durchgeführt werden.
	Starker Konsens

13.16	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Radiotherapie <i>sollte</i> die Tumorregion mit einem Sicherheitssaum von mindestens 2,0 cm umfassen.
	Starker Konsens

13.17	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Im Falle eines Befalls der Wirbelsäule <i>sollte</i> der befallene Wirbelkörper unter Einschluss des darüber und darunter gelegenen nicht befallenen Wirbelkörpers bestrahlt werden.
	Starker Konsens

Solitäre Plasmozytome reagieren hoch sensibel auf eine Radiotherapie, daher ist dies auch die Therapie der Wahl beim SP. Die Radiotherapie umfasst die Tumorregion mit einem Sicherheitssaum von mindestens 2,0 cm. Im Falle eines Befalls der Wirbelsäule sollte der befallene Wirbelkörper unter Einschluss des darüber und darunter gelegenen nicht befallenen Wirbelkörpers bestrahlt werden [292], [108].

Selten ist ein solitäres Plasmozytom mit einem sogenannten POEMS Syndrom vergesellschaftet. Das POEMS-Syndrom ist definiert als das Zusammentreffen von peripherer Neuropathie und monoklonaler Plasmazellproliferation und weiteren paraneoplastischen Symptomen, wie Organomegalie, Endokrinopathie, Hautveränderungen, Papillenödem, Ödemen, Ergüssen, Aszites und/oder Thrombozytose. Im Fall eines POEMS-Syndroms mit lokalisiertem Plasmozytom kann durch eine lokale Bestrahlung, eine langfristige Remission erreicht werden [293], [257], [298].

Das solitäre Plasmozytom ist meist im Bereich des oberen Achsen skeletts lokalisiert und ist mit einem hohen Risiko für eine Progression in ein multiples Myelom assoziiert, daher wird dies auch als ein frühes Stadium eines multiplen Myeloms angesehen [296], [297]. Ein extramedulläres Plasmozytom kommt wesentlich seltener vor, nämlich in nur 20-30% aller solitären Plasmozytome [294], [295], [296].

<b>13.18</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Vor Beginn einer Strahlentherapie eines solitären Plasmozytoms <b>soll</b> ein multiples Myelom ausgeschlossen werden, um die Gefahr einer Fehlbehandlung mit entsprechend schlechtem Outcome zu vermeiden.
	Starker Konsens

Zeigt die Knochenmarkbiopsie eine klonale Infiltration von weniger als 10% des Knochenmarks, so spricht man von einem solitären Plasmozytom (SP) mit minimaler Beteiligung des Knochenmarks, welches verglichen mit einem Plasmozytom ohne Beteiligung des Knochenmarks mit einer deutlich schlechteren Prognose vergesellschaftet ist [300], [35], [299].

13.19	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Für die Therapie des solitären Plasmozytoms <i>sollte</i> eine Dosis zwischen 40 – 50 Gy appliziert werden.
<b>GRADE</b>	[108]; [301]; [302]; [303]; [304]; [305]; [306]; [307]; [308]; [309]; [310]; [311]; [312]; [294]; [313]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Lokale Kontrolle
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Nicht berichtet
	Starker Konsens

13.20	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Behandlung mit einer geringeren Dosis als 40 Gy <i>soll</i> wegen der deutlich geringeren lokalen Kontrollrate nicht durchgeführt werden.
<b>GRADE</b>	[302]; [305]; [306]; [311]; [312]; [313]; [296]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Lokale Kontrolle
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Nicht berichtet
	Starker Konsens

Diverse retrospektive Studien zeigten hohe lokale Ansprechraten nach einer Radiotherapie, prospektive Studien zur Dosisfindung gibt es bislang nicht [108]. Hinsichtlich der Dosierung liegen kontroverse Aussagen vor. In der Metaanalyse von Goyal wurden von insgesamt 5056 Patienten, 300 Patienten mit einem solitären Plasmozytom hinsichtlich der Dosierung der alleinigen Radiotherapie untersucht. Hier zeigte sich, dass eine Dosis über 37 Gy mit einer besseren lokalen Kontrolle vergesellschaftet ist, als wenn mit geringeren Dosen bestrahlt wurde [307]. In der retrospektiven Analyse von Ozsahin et al. wurden 206 Patienten mit solitärem Plasmozytom und 52 Patienten mit solitärem, extramedullärem Plasmozytom entweder mit einer alleinigen Radiotherapie (214 Patienten), oder einer Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie (34 Patienten) oder einer alleinigen Operation behandelt. Die lokale Rezidivrate nach alleiniger Radiotherapie lag bei einer Dosis von 40-50 Gy bei 12% im Vergleich zu 60% bei den Patienten, die keine Radiotherapie erhielten. Die lokale Ansprechrate nach Bestrahlung lag bei 80-90% und zeigte eine Abhängigkeit von der Tumorgroße. Ein Plasmozytombefall <5cm zeigte eine bessere Ansprechrate nach lokaler Radiotherapie als ein größerer Plasmozytombefall [294], [301], [108]. Ob größere Tumore von einer höheren Gesamtdosis als 50 Gy profitieren ist bislang noch nicht geklärt [108]. Hinsichtlich der Dosierung zeigen weitere Studien, dass eine Gesamtdosis von 40-50 Gy appliziert werden sollte [313], [301], [108], [307]. Hierdurch wird eine langfristige lokale Kontrolle von bis zu 90% erreicht. Bei einer Dosierungen von 40 Gy liegt die lokale Rezidivrate bei 6% und bei einer Dosierung unter 40 Gy bei 31% [312], [310], [305], [303], [302], [311], [306], [309], [308], [304].

13.21	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Wenn initial eine Operation durchgeführt wurde, <b>sollte</b> eine Nachbestrahlung erfolgen.
	Starker Konsens

Bei Patienten mit einem SP kann aufgrund einer pathologischen Fraktur oder anderen Komplikationen eine Operation notwendig sein, in diesem Falle sollte nach der Operation noch eine adjuvante Radiotherapie angeschlossen werden, da ansonsten das Risiko für ein lokales Rezidiv signifikant höher ist [309], [209], [301], [108], [297].

#### **Gesamtüberleben:**

In der Analyse von lag das 5 Jahres-Überleben aller Patienten mit einem solitären Plasmozytom bei 74% und das 10 Jahresüberleben bei 54%, Das DFS lag nach 5 Jahren bei 50% und nach 10 Jahren bei 31%, Wurde eine Unterscheidung hinsichtlich der Lokalisation des Plasmozytomes gemacht so zeigte sich, dass extramedulläre Plasmozytome mit einem signifikant besseren 10 Jahresüberleben von 72% gegen über nur 52% (p=0.04), auch das DSF war signifikant besser nämlich 55% vs. 25% (p=0.004) [294]. Die Patientenzahl derartiger Analysen ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sehr gering und kann daher nur zur groben Orientierung dienen.

#### **Progressionsfreies Überleben, lokale Kontrolle:**

Prognostisch günstige Faktoren sind: junges Alter, kleiner Tumor mit extramedullärem Ursprungsort.

Extramedulläre Plasmozytome transformieren signifikant seltener in ein multiples Myelom als solitäre Plasmozytome im Knochen [294], [297]. Das mediane Overall Survival (OS) bei extramedullären Plasmozytomen liegt bei 132 Monaten, das bei Solitären Plasmozytomen mit initialem Sitz im Knochen bei nur 85 Monaten [307]. Das disease free survival (DFS) liegt beim medullären Plasmozytom nach alleiniger Radiotherapie und Tumoren < 5 cm bei 80–90% [301], [108]. Des Weiteren haben in Knochen, insbesondere im Achsenskelett liegende solitäre Plasmozytome eine wesentlich schlechtere Prognose, vielfach spricht man in diesen Fällen bereits von einem Frühstadium eines multiplen Myeloms. Das Risiko für eine Progression in ein multiples Myelom liegt hier nach Radiotherapie in 10 Jahren bei 65%-84% und nach 15 Jahren bei nahezu 100% [302], [311], [294], [23], [314], [296].

#### **Unerwünschte Ereignisse:**

Die akuten Nebenwirkungen richten sich nach dem Ort an dem bestrahlt wird und kann im HNO Bereich deutlich gravierender sein als zum Beispiel in der Weichteilregion eines Oberschenkels. Das Risiko für Spätfolgen ist selten, bei der Planung sollen, um unerwünschte Spätfolgen zu vermeiden, die nach ICRU vorgegeben Constraints eingehalten werden.

### 13.3.2. Multipler Befall

PD Dr. Robert Semrau

13.22	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Eine Strahlentherapie <i>sollte</i> in folgenden Fällen zur Anwendung kommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Behandlung osteolytischer Knochenläsionen zur Verhinderung von lokalen Komplikationen, z.B. Frakturen etc.</li> <li>• Therapie unkontrollierbarer Schmerzen aufgrund ossärer oder nicht-ossärer Befallslokalisationen</li> </ul>
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Die Indikation zur Radiotherapie ist in erster Linie symptomatisch zu stellen und sollte in das systemische Therapiekonzept eingebunden werden. Schmerzkontrolle, Verhinderung ossärer Komplikationen wie Frakturen oder eine spinale Kompression, sowie die Erhaltung der Mobilität sind wichtige klinische Entscheidungskriterien. In jedem Fall ist eine patientenorientierte individuelle Therapieentscheidung zu treffen.

Eine Radiotherapie ist eine lokal effektive Methode in der Behandlung motorischer Defizite der unteren Extremität bei myelombedingter spinaler Kompression. Die lokale Tumorkontrolle beträgt auch nach 3 Jahren 82%, nach der Behandlung erhielten 64% der primär immobilisierten Patienten ihre Gehfähigkeit zurück [238]. Die dabei eingesetzten und möglichen Dosierungen und Fraktionierungen der Strahlentherapie betragen 1 x 8Gy, 5 x 4Gy, 10 x 3Gy, 15 x 2,5Gy sowie 20 x 2Gy. Für weitere Einzelheiten insbesondere beim Auftreten akuter neurologischer Komplikationen sei auf das [Kapitel 12.2](#) verwiesen. Das analgetische Potential und die Verträglichkeit einer singulären Bestrahlung mit 1 x 8Gy versus einer Bestrahlung mit 10 x 3Gy ist in einer randomisiert-kontrollierten Studie an 101 Patienten verglichen worden. Dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzreduktion, dem Analgetikabedarf sowie in der akuten therapiebedingten Toxizität der beiden Fraktionierungsschemata [228]. Die Therapiedauer einer analgetischen Strahlentherapie kann also kurz sein. Eine höhere Dosis als 30Gy ist für eine analgetische Indikation zur Radiotherapie meist nicht zu empfehlen. Fraktionierungen mit kleineren Einzeldosen sollten in Fällen mit großen Bestrahlungsvolumina angewendet werden [296].

Eine Radiotherapie führt zu einer signifikant erhöhten Knochendichte nach 3 bzw. 6 Monaten der behandelten Läsionen [229].

13.23	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	<p>Eine Radiotherapie kann simultan zu einer systemischen (Erhaltungs-)Therapie appliziert werden. Der simultane Einsatz einer Radiotherapie <i>soll</i> in enger Abstimmung mit dem internistischen Onkologen erfolgen.</p>
	Starker Konsens

13.24	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Aufgrund der zu erwartenden Einschränkung der Knochenmarksreserve <b>soll</b> das Radiotherapievolumen so gering wie möglich gewählt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖	[315]; [316] Unerwünschte Ereignisse / Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Lebensqualität: Not reported
	Konsens

Im Idealfall sollte durch die notwendige Radiotherapie eine systemische Therapie nicht unterbrochen werden. Retrospektive Analysen zur Sicherheit der gleichzeitigen Anwendung von Radiotherapie und biologischer Medikamente zeigen keine wesentlichen negativen Auswirkungen der kombinierten Behandlung. Eine aktuelle Arbeit von Resende Salgado et al. untersuchte das Toxizitätsprofil von Medikamenten wie Daratumumab, Bortezomib oder Carfilzomib und einer gleichzeitigen Radiotherapie von 91 Patienten an 172 Läsionen und fand keine erhöhten hämatologischen, gastrointestinalen oder Hauttoxizitäten im Vergleich zur 107 Läsionen ohne begleitende systemische Therapie [315]. Eine ältere retrospektive Arbeit untersuchte neben biologischen Medikamenten auch die Kombination von Strahlentherapie mit klassischen Chemotherapeutika (Cyclophosphamid oder Bendamustin) an 39 Patienten und fand kein signifikant erhöhte hämatologisch und auch nicht-hämatologische Toxizität [316]. Einschränkend ist zu erwähnen, dass nicht für alle der eingesetzten Medikamente (Immunmodulatoren, Proteaseinhibitoren, monoklonale Antikörper) Daten zur Kombination existieren, dies wird aufgrund der rasanten Entwicklung neuer Medikamente auch zukünftig nicht befriedigend möglich sein. Eine engmaschige Überwachung der Therapietoxizität beim Einsatz neuer Wirkstoffe ist unerlässlich.

## 13.4. Therapiefortführung nach Erreichen eines Ansprechens

Dr. Lukas John

13.25	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Stammzellsammlung <i>sollte</i> nach 4 bis 6 Zyklen Induktionstherapie erfolgen.
GRADE	[317]; [318]; [319]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Nach der Induktionstherapie wird bei geeigneten Patienten eine Stammzellsammlung zur Vorbereitung einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Wie lange die Induktionstherapie vor Stammzellsammlung andauern soll, ist umstritten. Es gibt keine randomisierten Studien die einen Vergleich von verschiedenen Zyklusanzahlen erlauben. In Kohortenanalysen zeigt sich kein Vorteil für eine Induktionstherapie die länger als 4 Monate anhält [318]. Außerdem kann eine lange Exposition insbesondere mit Melphalan und immunmodulierenden Substanzen zu einer reduzierten Stammzellsammlung führen, somit eine Hochdosistherapie erschweren und sollte daher vermieden werden [317], [319]. Die Leitlinie der ASCO empfiehlt eine Stammzellsammlung nach 3-4 Zyklen Induktionstherapie. In aktuellen deutschen Studien wird teilweise erst nach 6 Zyklen gesammelt, um mit einem besseren Ansprechen in die Stammzellsammlung und in die Hochdosis zu gehen. Die Stammzellsammlung sollte daher nach 4-6 Zyklen Induktionstherapie erfolgen. Bei Patienten, die nicht ausreichend Stammzellen mobilisieren, ist der Einsatz von Plerixafor in Kombination mit G-CSF indiziert.

13.26	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Hochdosis <i>soll</i> mit Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup> KOF erfolgen.
	Starker Konsens

Die Hochdosistherapie selbst wird routinemäßig mit Melphalan durchgeführt. Kombinationen von Melphalan mit Ganzkörperbestrahlung, Cyclophosphamid, Carmustin, Topotecan, Mitoxantron und Idarubicin zeigen im historischen Vergleich schlechtere Ergebnisse als Melphalan allein [326], [331], [327], [325], [321], [328], [324]. Die Hinzunahme von Bendamustin zu Melphalan allein wurde untersucht, es gibt aber keine vergleichenden Studien [330], [323]. Während die Addition von Bortezomib ohne bortezomibhaltige Vortherapien die CR-Rate nach Hochdosistherapie erhöhen kann scheint sich dieser Effekt bei bortezomibhaltiger Induktionstherapie nicht zu bestätigen [333], [332]. Bezüglich der Kombination mit Busulfan ist die Datenlage umstritten, so fand eine Studie von Lahuerta et al. nur einen sehr geringen Vorteil bei

erhöhter Toxizität. [329] In einer erneuten Studie mit dosisreduziertem Busulfan zeigte sich aber eine signifikant reduzierte Toxizität und im Vergleich mit zugeordneten Kontrollen ein Trend zu einem besseren PFS [322]. Eine randomisierte Studie von Bashir et al. fand einen deutlichen Unterschied im medianen PFS (64,7 Monate mit Busulfan plus Melphalan vs. 43,5 Monate im Melphalan-Arm, HR 0,53 [95%CI 0,30-0,91]; p=0,022) [320]. Hier müssen allerdings ein längeres follow-up sowie weitere Studien abgewartet werden, um eine gesicherte Aussage treffen zu können.

Die Hochdosistherapie soll daher mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> erfolgen.

13.27	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Abhängig von Komorbidität, Alter und Allgemeinzustand des Patienten <b>kann</b> eine Dosisreduktion auf 140 mg/m <sup>2</sup> erfolgen.
	Starker Konsens

In der klinischen Praxis wird Melphalan bei Vorerkrankungen, älteren Patienten oder vorangegangenen Toxizitäten oft auf 140 mg/m<sup>2</sup> reduziert. Eine retrospektive Registerauswertung der EBMT von Patienten, die Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> erhalten hatten ergab ein vergleichbares Gesamtüberleben wie bei mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> behandelten Patienten [336]. Eine weitere retrospektive Analyse ergab vergleichbare Ergebnisse von Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> insbesondere bei Patienten, die vor Hochdosis mindestens eine Partielle Remission erreicht hatten [334]. Abweichend hiervon fand sich in einer prospektiven Studie die eine Hochdosis bei Patienten > 65 Jahre untersuchte ein deutlicher Trend für einen Vorteil für Melphalan 200mg/m<sup>2</sup> sowohl hinsichtlich PFS als auch OS. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass die Dosisreduktion nicht aufgrund von Randomisation sondern aufgrund von Vorerkrankungen erfolgte [275]. Im Gegensatz dazu zeigten Studie von Badros et al. sowie Gay et al. eine erhöhte Mortalität von Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> bei Patienten > 70 Jahre [289], [335].

Bei Vorerkrankungen oder Patienten, die älter als 70 Jahre sind kann daher die Dosis von Melphalan auf 140 mg/m<sup>2</sup> reduziert werden.

Eine weitere Dosisreduktion auf 100 mg/m<sup>2</sup> erbrachte in einer Studie von Facon et al. keinen Vorteil gegenüber einer Konsolidierung mit MPT und zeigte in einer Studie von Palumbo et al. ein deutlich verschlechtertes PFS, so dass eine Reduktion auf Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> nicht erfolgen sollte [278], [337].



13.28	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Hochdosistherapie <i>sollte</i> unabhängig vom Ansprechen in der Induktionstherapie erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[338]; [318]; [339]; [340]; [113] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben / Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.29	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patienten, die unter Induktionstherapie progredient sind, <i>kann</i> , sofern zeitlich und unter Berücksichtigung der Endorganschädigung vertretbar, ebenfalls eine Hochdosistherapie angeboten werden.
	Starker Konsens

In der IFM 2005-01-Studie zeigte sich, dass es prognostisch günstig ist, vor Hochdosismotherapie mindestens eine sehr gute partielle Remission zu erreichen [342]. Es gibt allerdings keine randomisierten Studien, die zeigen inwieweit diese Ergebnisse auf Induktionstherapien mit neuen Substanzen und Erhaltungstherapien übertragbar sind. In retrospektiven Kohortenanalysen scheint eher die Tiefe der Remission nach der Hochdosistherapie für das Gesamtüberleben relevant [339], [340]. Eine verlängerte Induktionstherapie oder ein Therapiewechsel zum Erreichen eines besseren Ansprechens scheint hier keine Auswirkungen auf das PFS oder OS zu haben [113], [318]. Auch bei Patienten, die vor der Hochdosistherapie progredient waren, zeigte sich in einer retrospektiven Analyse ein Vorteil für eine direkte Hochdosis gegenüber einem Therapiewechsel zum Erreichen eines Ansprechens [338]. In einer weiteren retrospektiven Analyse zeigte sich ebenfalls ein Vorteil für eine Hochdosistherapie in der ersten Remission hinsichtlich des PFS, so dass kein Rezidiv abgewartet werden sollte [341].

Die Hochdosistherapie sollte daher unabhängig vom Ansprechen in der Induktionstherapie erfolgen. Patienten, die unter Induktionstherapie progredient sind, kann, sofern zeitlich vertretbar ebenfalls eine Hochdosis angeboten werden [338].

<b>13.30</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Hochrisikopatienten (Hochrisikozytogenetik oder Stadium R-ISS III) <b>kann</b> eine Tandemtransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[270]; [343] Gesamtüberleben / Progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

<b>13.31</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie keine fast komplette Remission, aber eine Verbesserung des Ansprechens erreicht haben, <b>kann</b> eine Tandemtransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[344]; [345]; [343] Gesamtüberleben / Progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Grundlage für das Konzept der Tandemtransplantation sind Studien, in denen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt wurde [351], [346]. Dies galt insbesondere für Patienten, die in der Induktionstherapie keine VGPR erreicht hatten (Attal, Harousseau et al. 2003). Andere Studien fanden hingegen keinen Unterschied hinsichtlich des OS [345] beziehungsweise weder für PFS noch OS [352]. Auch Metaanalysen kommen zu keinem eindeutigen Ergebnis. Während Kumar et al. einen Vorteil hinsichtlich des Ansprechens ohne Verbesserung von PFS oder OS sehen, kommt Naumann-Winter et al. aufgrund eingeschränkter Vergleichbarkeit der Studien, Verzerrung der Daten z.B. durch hohe Abbruchraten im Tandemarm und nicht „novel-agent“ basierten Therapien zu keiner Aussage [354], [353]. Auch ein Nutzendossier des IQWiG fand keinen Zusatznutzen einer Tandemtransplantation [355]. In der aktuell durchgeführten, randomisierten EMN02/HOVON-95-Studie, die eine bortezomibhaltige Induktionstherapie mit einer Lenalidomid-basierten Erhaltungstherapie kombiniert, zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens nach 5 Jahren für die Tandemtransplantation (53,5% vs. 44,9%; HR=0,74; [95%CI 0,56–0,98]; angepasstes p=0,036) sowie des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren (80,3% vs. 72,6%; HR=0,62; [95%CI 0,41–0,93]; angepasstes p=0,022). Die EMN02/HOVON-95-Studie gibt Hinweise, dass Patienten mit Hochrisikozytogenetik (definiert als t(4;14), t(14;16) und del17p13), besonders von einer Tandemtransplantation profitieren (Medianes PFS 46,0 Monate mit Tandemtransplantation vs. 26,7 Monate, mit einfacher Transplantation; HR=0,59; [95%CI 0,34–1,03]; p=0,062) Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei Patienten mit del17p13, hier deutete sich durch die Tandemtransplantation sogar eine Angleichung an Standardrisikopatienten an (PFS HR=0,70 [95%CI 0,28–1,74]; p=0,44 und OS HR=1,48 [95%CI 0,43–5,04]; p=0,53) [270].

Im Gegensatz dazu fand sich in der BMT-CTN-0702-Studie kein Vorteil einer Tandemtransplantation, auch nicht bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik oder

anderen Subgruppen [343]. Eine Einschränkung zur Aussagekraft dieser Studie war allerdings die variable Art und Dauer der Induktionstherapie (bis zu 12 Monate), sowie die Tatsache, dass 30% der Patienten im Tandemtransplantationsarm keine zweite Transplantation erhalten hatten (wie hoch der entsprechende Anteil in der EMN02/HOVON-95-Studie ist, wurde noch nicht publiziert).

Eine bisher nur als Abstract publizierte Metaanalyse dreier Studien zeigte einen Vorteil der Tandemtransplantation hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben für alle Patienten (Gesamtüberleben nach 10 Jahren 58% vs. 47%; HR 0,69 [95%CI 0,56-0,84];  $p=0.0002$ ). Auch hier zeigte sich der Vorteil am deutlichsten in der Gruppe der Patienten mit mehreren Risikofaktoren (definiert als ISS-Stadium II oder III, Hochrisikozytogenetik im Sinne einer Deletion 17p13 und oder t (4;14) und Nichterreichen einer CR). Patienten mit allen Risikofaktoren, die eine Tandemtransplantation erhalten hatten, hatten ein 10-Jahres Gesamtüberleben von 26% im Vergleich zu 6% der Patienten, die lediglich eine einfache Transplantation erhalten hatten (HR 0,44 [95%CI 0,21-0,90];  $p=0.025$ ) [347].

Der Vorteil einer generellen Tandemtransplantation bleibt daher umstritten. Patienten, die eine Hochrisikosituation (R-ISS III und/oder Hochrisikozytogenetik) aufweisen kann aber eine Tandemtransplantation angeboten werden.

In aktuellen Studien finden sich keine eindeutigen Daten, die einen Vorteil einer Tandemtransplantation für Patienten, die nach der ersten Transplantation nicht mindestens eine nCR erreichen zeigen. Eine retrospektive Analyse zeigte allerdings, dass weniger die Tiefe der Remission, als vielmehr das Ansprechen auf die erste Hochdosis eine Auswirkung auf den Nutzen einer Tandemtransplantation hat [344].

Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie keine fast komplette Remission, aber eine Verbesserung des Ansprechens erreicht haben, kann daher eine Tandemtransplantation angeboten werden.

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark und Blutstammzelltransplantation empfiehlt weiterhin eine Tandemtransplantation beim Vorliegen von extramedullären Manifestationen [348], wobei hier keine klaren Daten für eine Empfehlung vorliegen [349]. Ein Vorteil fand sich nur für Patienten die zusätzlich zu extramedullären Manifestationen auch eine Hochrisikozytogenetik aufwiesen [350].

13.32	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die zweite Transplantation <i>solte</i> vor Progress und innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Transplantation erfolgen.
	Starker Konsens

Voraussetzung für eine zweite Hochdosistherapie ist eine adäquate Verträglichkeit und fehlende schwerwiegende Komplikationen während der ersten Hochdosistherapie.

Wenn eine zweite Hochdosistherapie geplant ist, so sollte diese möglichst zeitnah (maximal 6 Monate) im Anschluss an die erste Hochdosistherapie und vor einem Rezidiv der Erkrankung erfolgen [359].

Mit einer Konsolidierung soll die Remissionstiefe nach der Hochdosistherapie noch einmal vertieft werden. Während mehrere Studien eine Verbesserung des Ansprechens und teilweise auch des PFS zeigen, gibt es bisher keine Daten, die einen Vorteil für das Gesamtüberleben zeigen [356], [357], [360]. Straka et al. konnten in einer gepoolten Analyse der DSMMX und DSMMXI Studien zeigen, dass eine Konsolidierung mit Bortezomib zu einem besseren Ansprechen und einem verlängerten PFS (33,6 vs. 27,8 Monate mit Konsolidierung vs. Beobachtung,  $p=0,0243$ ) führten, wobei insbesondere Patienten profitierten, die eine Hochrisikozytogenetik aufwiesen oder nach Hochdosistherapie nicht mindestens eine VGPR erreicht hatten [362], [361]. Die BMT CTN 0702-Studie, die nach einer modernen Induktionstherapie eine Hochdosistherapie mit Konsolidierung mit RVD mit alleiniger Hochdosistherapie mit anschließender Lenalidomid-Erhaltungstherapie in beiden Armen verglich, fand hingegen keinen Vorteil einer Konsolidierung [343]. Die EMN02/HO95-Studie verglich ebenfalls eine Konsolidierung mit VRD und fand einen Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (58,9 Monate vs. 45,5 Monate; HR 0,77 [95%CI 0,63–0,95]; angepasstes  $p=0,014$ ), jedoch keinen Vorteil für das Gesamtüberleben (angepasstes  $p=0,96$ ). Zu beachten ist weiterhin, dass ein Teil der Patienten keine Hochdosis, sondern lediglich eine Konsolidierung mit VMP erhalten hatten und keine Subgruppenanalyse für Patienten, die eine Hochdosis erhalten hatten, vorliegt [270].

Der Nutzen einer Konsolidierung, wenn eine Lenalidomid-basierte Erhaltungstherapie geplant ist, ist daher nicht belegt. Eine Ausnahme bildet das Daratumumab-VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason) -Schema, das in der CASSIOPEIA-Studie neben der Induktionstherapie auch als Konsolidierung nach Hochdosistherapie eingesetzt wurde [358]. Durch die Zulassung entspricht die Konsolidierung mit Dara-VTD dem zugelassenen Anwendungsgebiet. Da aber in dieser Studie der Stellenwert der Zugabe von Daratumumab zu VTD und nicht der Stellenwert der Konsolidierung nach autologer Stammzelltransplantation untersucht wurde, ist auf Grundlage dieser Studie keine Aussage zum Nutzen einer Konsolidierungstherapie möglich.

13.33	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nicht transplantierbare Patienten <b>sollen</b> eine kontinuierliche Therapie erhalten.
<b>GRADE</b>	[363]; [364]; [365]; [366]; [367]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊖⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊖⊖	Lebensqualität
	Starker Konsens

Bei nicht transplantierbaren Patienten soll, sofern von den Nebenwirkungen her vertretbar eine kontinuierliche Therapie erfolgen. So zeigte sich in allen Studien, die eine begrenzte Therapie mit einer Therapie bis Progress verglichen, ein Vorteil für eine kontinuierliche Therapie [367], [365], [366], [363]. Auch eine Metaanalyse, in der verschiedene Therapieschemata verglichen wurden zeigte einen deutlichen Vorteil für kontinuierliche Therapien hinsichtlich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens [364]. Sofern von den Nebenwirkungen vertretbar soll die Therapie daher je nach Induktionstherapie mit Lenalidomid bzw. Daratumumab kontinuierlich bis zum Progress fortgeführt werden. Dara-Rd wird gemäß Zulassung bis zum Progress fortgesetzt.

13.34	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie <b>soll</b> beim Multiplen Myelom nicht routinemäßig erfolgen
<b>GRADE</b>	[368]; [369]; [370]; [371]; [372]; [373]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Die Datenlage zur allogenen Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie des Multiplen Myelom ist nicht klar definiert und wird kontrovers diskutiert. Durch den immunologischen Graft-versus Myeloma Effekt besitzt die allogene Stammzelltransplantation ein potentiell kuratives Potential, jedoch limitiert die hohe therapiebedingte Mortalität die Anwendung für den überwiegenden Teil der Myelompatienten und macht in vielen Studien den Vorteil der niedrigeren Rezidivrate zunichte [375].

Nicht-myeloablative oder dosisreduzierte Konditionierungsregime konnten zwar die Rate der therapiebedingten Mortalität senken, führten aber zu erhöhten Rückfallraten [376]. Um den immunologischen Effekt der allogenen Stammzelltransplantation und den Hochdosisseffekt der autologen Transplantation zu erhalten und somit die Remissionsrate hoch und die therapiebedingte Mortalitätsrate niedrig zu halten wurde

die auto-allo-Tandemtransplantation für Familien- und Fremdspender entwickelt [378], [379]. In insgesamt 7 prospektiven Studien wurde dieser Ansatz mit einer autologen Tandemtransplantation verglichen, wobei die Zuordnung in den jeweiligen Behandlungsarm nicht streng randomisiert wurde, sondern nach Spenderverfügbarkeit erfolgte. In 2 Studien [373], [372], [377] zeigte die Auto-allo Transplantation auch im längeren Follow-up ein signifikant besseres progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS), während in 5 weiteren Studien kein signifikanter Unterschied im PFS und OS gezeigt werden konnte [368], [371], [369], [370]. In der deutschen DSMM-V Studie, die auch unverwandte Spender einschloss, konnte bisher auch kein Vorteil für das Gesamtüberleben gezeigt werden [374]. Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage und der hohen Mortalität zwischen 10 und 16% der auto-allo Tandemtransplantation soll eine allogene Stammzelltransplantation beim Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie nicht routinemäßig erfolgen.

13.35	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Jungen Patienten mit Hochrisikomyelom (Hochrisikozytogenetik oder Plasmazelleukämie) <b>kann</b> als Teil der Erstlinientherapie eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
	Starker Konsens

Daten zu Patienten mit Hochrisikozytogenetik sind ebenfalls uneinheitlich, jedoch scheinen Hochrisikopatienten in einigen der prospektiven Studien mehr als Standardrisikopatienten zu profitieren [380], [377], [381].

Die DSMM-V-Studie zeigt für Patienten mit Deletion 17p einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS nach auto-allo Tandem-Transplantation [374]. Andere Studien zeigten allerdings keinen Vorteil gegenüber einer herkömmlichen autologen Tandemstammzelltransplantation für Hochrisikopatienten [368].

Daten zu anderen Hochrisikosituationen wie Plasmazelleukämie oder extramedulläre Erkrankung liegen nicht von prospektiven, sondern nur von Registerstudien (z.B der EBMT) vor, in denen ein Vorteil der allogenen Transplantation zumindest gegenüber der einfachen autologen Transplantation gezeigt werden konnte [350].

Aufgrund der insgesamt sehr schlechten Prognose kann bei Hochrisikopatienten eine allogene Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie erwogen werden.

13.36	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die allogene Stammzelltransplantation <b>sollte</b> im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.
	Konsens

Falls möglich sollte eine allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

13.37	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die allogene Stammzelltransplantation <i>sollte</i> als Tandem auto/allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden.
	Konsens

Eine retrospektive Analyse von Registerdaten der EBMT unterstützt das auto/allo-Konzept [382]. Die autolog-allogene Hybridtransplantation wurde am häufigsten in klinischen Studien prospektiv geprüft und mit einer autologen Tandemtransplantation verglichen, so dass dazu die am besten gesicherten Erkenntnisse vorliegen. Daher sollte eine allogene Stammzelltransplantation falls möglich als auto/allo-Hybridtransplantation erfolgen.

Zum Zeitpunkt der allogenen Stammzelltransplantation im Rezidiv verweisen wir auf das Kapitel dieser Leitlinien zur Behandlung des rezidierten Myeloms.

## 13.5. Induktionstherapie

Dr. Lukas John

13.38	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Allen Patienten <i>soll</i> die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.
	Starker Konsens

Da das Multiple Myelom eine seltene Erkrankung und weiter nicht kurativ behandelbar ist, soll zur Weiterentwicklung der Therapie allen Patienten die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden. Dies erlaubt auch den Patienten die jeweils neueste Therapie zu erhalten.

13.39	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, <i>sollen</i> eine Induktionstherapie im Rahmen eines Hochdosiskonzepts erhalten.
<b>GRADE</b>	[383]; [384]; [271]; [272]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊖⊖	Progressionsfreies Überleben
	Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Alle Patienten, die potentiell für eine Hochdosistherapie geeignet sind, sollen eine Induktionstherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erhalten. In einer Reihe von Studien zeigte sich ein deutlicher Vorteil im PFS im Vergleich zu einer Konditionierung ohne Hochdosis und zur einfachen Erhaltungstherapie [271], [384], [272], [270]. Dieser Vorteil wurde auch in einer Metaanalyse von Dhakal et al. bestätigt. Hier fand sich ein verbessertes progressionsfreies Überleben (HR 0,98 [95%CI 0,96-0,99]; p= 0,03) and Gesamtüberleben (HR 0,90 [95%CI 0,84-0,96]; p= 0,002) [383]. Geeignete Patienten sollen daher eine Induktionstherapie im Rahmen eines Hochdosiskonzepts erhalten (siehe auch [Kapitel 13.2](#)).



<b>13.40</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie nicht ausgeschlossen ist, <b>soll</b> Melphalan in der Induktionstherapie vermieden werden.
	Starker Konsens

Voraussetzung für eine erfolgreiche Hochdosistherapie ist eine ausreichende Stammzellsammlung nach der Induktionstherapie. Bei Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie nicht ausgeschlossen ist, soll daher in der Induktionstherapie auf Melphalan verzichtet werden, da dies die Stammzellsammlung beeinträchtigen kann [386], [387], [385], [389], [388].

<b>13.41</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine langfristige Induktionstherapie vor Stammzellsammlung, (> 4-6 Zyklen) <b>soll</b> ebenfalls vermieden werden, insbesondere wenn diese Lenalidomid oder andere immunmodulierende Substanzen enthält
	Starker Konsens

Auch in der Induktionstherapie verwendete Substanzen, insbesondere Lenalidomid und weitere immunmodulierende Substanzen können nach längerer Gabe (> 6 Monate) ebenfalls klinisch relevant stammzelltoxisch wirken [317], [319], [390]. In zwei großen Phase III-Studien in der Patienten RVD vor der Stammzellsammlung erhielten kam es aber zu keiner klinisch relevanten Beeinträchtigung der Stammzellmobilisation, so dass ein Hochdosiskonzept auch mit einer lenalidomidhaltigen Induktionstherapie gut möglich zu sein scheint [392], [391]. Voraussetzung scheint hier zu sein, dass Lenalidomid nicht länger als 4-6 Zyklen verabreicht wird. Eine lange Induktionstherapie (>4-6 Zyklen) vor Stammzellsammlung soll daher generell vermieden werden. Bei schlechter Stammzellmobilisierung ist der Einsatz von Plerixafor indiziert.

<b>13.42</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Induktionstherapie vor geplanter autologer Stammzelltransplantation <b>soll</b> einen Proteasom-inhibitor enthalten.  Bortezomib ist arzneimittelrechtlich zugelassen in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) (Stand 09/2021).
<b>GRADE</b>	[393]; [394]; [395]; [396]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Konsens

In einer Metaanalyse von drei Phase III Studien (IFM2005-01 (VD vs. Vincristin-AD), HOVON65/GMMG HD4 (PAD vs. Vincristin-AD, PETHEMA GEM05MENOS65 (VTD vs. TD),

GIMEMA MM-BO2005 (VTD vs. TD)), in denen hochdosisfähige Patienten eingeschlossen wurden, konnte in allen Studien und über alle Subgruppen hinweg ein klarer Vorteil für die Verwendung von Bortezomib hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (Bortezomib Medianes PFS 35,9 Monate [95% CI 32,8-39,2] vs. 28,6 Monate [95%CI 26,4-31,7]; HR 0,75 [95%CI 0,65-0,85];  $p < 0,001$ ) und des Gesamtüberlebens (HR 0,81 [95%CI 0,66-0,99];  $p = 0,0402$ ). Patienten, die Bortezomib erhielten, hatten eine höhere Rate an Polyneuropathien (33% vs. 16%, Grad  $\geq 3$ : 6% vs. 1%) und Thrombopenien [395]. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den Ergebnissen einer weiteren Metaanalyse von Nooka et al. [393]. Zwei Metaanalysen über alle Patientengruppen (sowohl transplantationsfähig als auch nicht-transplantationsfähig), fanden ebenfalls einen Vorteil von bortezomibhaltigen Therapien gegenüber Therapien ohne Bortezomib, insbesondere hinsichtlich des OS [396], [394].

Hochrisikopatienten scheinen von einer bortezomibhaltigen Therapie besonders zu profitieren. So war in der GMMG-HD4/HOVON-65-Studie bei Patienten mit Deletion 17p sowohl das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren (27% vs. 16%,  $p = 0,03$ ) als auch das Gesamtüberleben nach 3 Jahren (69% vs. 17%,  $p = 0,014$ ) deutlich verbessert [399], [400].

Die Induktionstherapie vor geplanter Stammzellsammlung soll daher einen Proteasominhibitor beinhalten. Bortezomib ist in dieser Verwendung am besten geprüft. In einem direkten Vergleich bei nicht transplantationsfähigen Patienten zeigte sich jedoch kein Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Melphalan und Dexamethason gegenüber Bortezomib/Melphalan/Dexamethason hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (22,3 vs. 22,1 Monate, HR 0.906 [95%CI 0.75-1.10];  $p = 0,159$ ) [397]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in vorläufigen Ergebnissen der ENDURANCE-Studie, in der sich ebenfalls kein Unterschied zwischen KRd und RVD zeigte (PFS 34,6 vs. 34,4 Monate HR 1,04 [95%CI 0.8-1.3];  $p = 0,74$ ) [398]. Zu beachten ist, dass Carfilzomib und Bortezomib in beiden Studien unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aufwiesen. Carfilzomib führte zu erhöhten Raten an renaler und kardiopulmonaler Toxizität, während Bortezomib zu erhöhten Raten an Polyneuropathie führte. Im Vergleich zwischen verschiedenen Carfilzomib-basierten Schemata scheint aber KRd hinsichtlich der ORR deutlich wirksamer zu sein als KCD oder KTD [401].

13.43	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, die potentiell transplantationsfähig sind, <b>sollen</b> als Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination erhalten.
GRADE	[402]; [403]; [404]; [405]; [358]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊖⊖	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Therapieschemata mit 3 Substanzen waren in verschiedenen Studien gegenüber Schemata, die nur 2 Substanzen enthielten, überlegen [402], [404], [405], [403], [358]. Kombinationen, die neben Bortezomib und Imid noch ein klassisches Chemotherapeutikum enthalten, z.B. Bortezomib/Thalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason oder Bortezomib/Lenalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason, zeigten in kleineren Versuchen ein deutlich erhöhtes Nebenwirkungsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit, so dass eine Vierfachkombination mit klassischen Chemotherapeutika nicht sinnvoll erscheint [412], [415].

Zum Erreichen eines noch besseren Ansprechens in der Induktion werden aktuell Kombinationen von RVD oder KRd mit einem monoklonalen Antikörper, wie dem anti-SLAMF-7-Antikörper Elotuzumab oder einem der anti-CD-38-Antikörper Daratumumab oder Isatuximab untersucht. Hier wird bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil ein besseres Ansprechen erwartet. Endgültige Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus größeren Phase III-Studien (z.B. HD-6, HD-7, DSMMXVII, IsaKia) an transplantationsfähigen Patienten stehen aber noch aus. Daten der Phase II Griffin Studie zeigen ein tieferes Ansprechen der Kombination Dara-RVD vs. RVD (sCR-Rate nach einem medianen Followup von 22,1 Monaten 62,6 vs. 45,4%, p=0,0177) [406], ebenso wie in der CASSIOPEIA-Studie die die Induktion mit Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason untersuchte. Hier zeigte sich auch ein besseres progressionsfreies Überleben (PFS nach 18 Monaten 93% [95%CI 90–95] in der D-VTd-Gruppe vs. 85% [95%CI 81–88] im Kontrollarm) [358].

Transplantationsfähige Patienten ohne Komorbiditäten, die eine intensive Therapie verhindern, sollen daher eine Drei- oder Vierfachtherapie erhalten. Dafür stehen die folgenden Schemata zur Verfügung (s. auch [Tabelle 16](#)):

Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD) war in Deutschland über mehrere Jahre das Standardschema das in beiden großen Studiengruppen verwendet wurde. Die Kombination erreicht hohe Ansprechraten, ist besser verträglich als PAD und war in einer retrospektiven Analyse mehrerer Studien sowohl RD als auch RCD überlegen [418], [411], [416], [409].

Die Therapie mit Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD) kombiniert ein Medikament aus der Gruppe der immunmodulierenden Substanzen (Imide) mit Bortezomib und Dexamethason. In einer Studie der französischen Myelomstudiengruppe war VTD im direkten Vergleich bezüglich des Ansprechens leicht besser als VCD (92,3% vs. 82,4%; p=0,01, Unterschied 8,9%, [95%CI 2%-16%]). Im VCD-

Arm wurde eine erhöhte Rate an hämatologischen Nebenwirkungen beobachtet, während im VTD-Arm eine erhöhte Rate an Polyneuropathie auffiel [405], [417]. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Meta-Analysen [403], [414].

Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (RVD bzw. VRD) kombiniert Bortezomib mit dem nebenwirkungsärmeren und potenteren Lenalidomid anstelle von Thalidomid. Die Sicherheit und Wirksamkeit konnten in einer Reihe von Studien und retrospektiven Analysen gezeigt werden [419], [420], [272], [408], [410]. In einer Phase-II-Studie (EVOLUTION-Trial) war RVD hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht signifikant besser oder schlechter als ein VCD-Schema [413]. Diese Studie war jedoch nicht auf einen direkten Vergleich ausgelegt so dass nur begrenzte Schlüsse gezogen werden können. Weiterhin wurden die Patienten nicht primär transplantiert, so dass nur eine eingeschränkte Aussage über transplantationsfähige Patienten getroffen werden kann. Retrospektive Analysen kommen zu keinem übereinstimmenden Bild. Während zwei amerikanische Analysen keinen signifikanten Vorteil für RVD fanden [413], [407], zeigte sich in einer schwedischen Analyse ein deutlicher Vorteil für RVD sowohl hinsichtlich Ansprechraten als auch PFS und sogar OS. (ORR 98% vs. 88%,  $p < 0,001$ , 18-Monate-PFS 88% vs. 63%, OS 95% vs. 89%,  $p = 0,048$ ) [421], [410].

Als Kombination einer immunmodulierenden Substanz mit einem Proteasominhibitor ist RVD eine Empfehlung der ersten Wahl in der ASCO-Guideline [136]. RVD ist in dieser Indikation in mehreren Ländern (u.a. USA und Spanien) als Erstlinientherapie für transplantationsfähige Patienten zugelassen. In Deutschland ist RVD bei transplantationsfähigen Patienten nicht zur Erstlinientherapie zugelassen, so dass die Behandlung hiermit nur im Rahmen von Studien erfolgen kann. Carfilzomib ist ebenfalls nicht in der Erstlinientherapie zugelassen.

13.44	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten <b>sollten</b> initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden.
<b>GRADE</b>	[364]; [366]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊖⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

#### Nicht-transplantationsfähige Patienten:

Bei nicht transplantationsfähigen Patienten galt Bortezomib/Melphalan/Prednisolon (VMP) lange als Therapie der Wahl. Anders als bei transplantationsfähigen Patienten ist VMP VTD hier hinsichtlich des OS deutlich überlegen (63 gegenüber 43 Monaten, HR 0,67,  $p = 0,01$ ) [426]. Außerdem scheint im Gegensatz zu transplantationsfähigen Patienten eine Hinzunahme von Thalidomid zu einer Vierfachkombination (VMTP-VT) zu einem besseren PFS und OS zu führen [428].

Es gibt keinen direkten Vergleich zwischen Lenalidomid/Dexamethason und VMP in dieser Patientengruppe. In einem Vergleich verschiedener Studien war VMP hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen (HR 0,66 [95%CI 0,45-0,97];  $p = 0,03$ ) [425].

Abweichend davon fand eine weitere Metaanalyse bei nicht transplantationsfähigen Patienten einen leichten Vorteil für Revlimid/Dexamethason im Vergleich zu bortezomibhaltigen Schemata hinsichtlich des PFS und OS bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren [429]. Dies scheint insbesondere darauf zu basieren, dass VMP bei Patienten > 75 Jahren seinen Vorteil bezüglich des OS zu verlieren scheint [427].

In der ALCYONE-Studie konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP zu einem signifikant besseren Ansprechen und längerem PFS (nach 18 Monaten) führt (HR [95%CI, 0,38–0,65];  $p < 0,001$ ) [366]. Auf Grundlage der ALCYONE Studie wurde im September 2018 das Regime Dara-VMP zugelassen. Nach einem medianen follow-up von 40,1 Monaten betrug die HR für das Versterben in der Dara-VMP-Gruppe im Vergleich zur VMP-Gruppe 0,60 (95%CI 0,46–0,80;  $p = 0,0003$ ). Die Kaplan-Meier-Schätzung der Gesamtüberlebensrate nach 36 Monaten betrug 78,0 % (95%CI 73,2–82,0) in der Dara-VMP-Gruppe und 67,9% (95%CI 62,6–72,6) in der VMP-Gruppe. Das Progressionsfreie Überleben, der primäre Endpunkt, blieb für die Dara-VMP-Gruppe signifikant verbessert (HR 0,42 [95%CI 0,34–0,51];  $p < 0,0001$ ) [422].

Ähnliche Daten liegen für die MAIA-Studie vor, in der Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason mit Lenalidomid/Dexamethason verglichen und ebenfalls ein deutlich verbessertes progressionsfreies Überleben zeigte (PFS nach 30 Monaten 70,6% vs. 55,6%, HR für Progress oder Tod 0,56 [95%CI 0,43–0,73];  $p < 0,001$ ) [424]. Vorläufige Daten lassen zudem ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben erwarten. Während in beiden Armen das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht ist zeigt sich schon jetzt ein deutlicher Vorteil für den Arm mit Hinzunahme von Daratumumab (HR 0,68 [95%CI 0,53–0,86];  $p = 0,0013$ ) Das geschätzte 5-Jahres Gesamtüberleben liegt bei 66,3% vs. 53,1%) [423].

Bei nicht transplantationsfähigen Patienten ist auch die Therapie mit RVD zugelassen und wirksam, wobei es auch hier keinen direkten Vergleich mit den anderen, daratumumabhaltigen Schemata gibt [364].

Aktuell wird auch bei nicht transplantationsfähigen Patienten die Kombination von Lenalidomid und Proteasom-inhibitor (RVD) mit CD-38-Antikörper getestet, endgültige Daten hierzu stehen aber noch aus.

Zusammenfassend sollten nicht transplantationsfähige, aber fitte Patienten mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden. Hierbei ist zu beachten, dass es keine direkten Vergleiche zwischen den Schemata gibt.

Tabelle 16: Medikamentenübersicht Erstlinie

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
<b>Immunmodulatoren (IMiDs)</b>				
Thalidomid (T)	Melphalan/Prednison (MPT)	unbehandeltes MM $\geq$ 65 Jahre bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt	Embryotoxizität, Polyneuropathie, Fatigue, Diarrhoen, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Tremor, Hautreaktionen, Somnolenz, Konstipation, periphere Ödeme, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Bortezomib/Dexamethason (VTD)	Unbehandeltes MM, Induktionstherapie, für HD mit ASCT geeignet		
	Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason (Dara-VTd)	Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für eine ASCT geeignet		
Lenalidomid (R)	Monotherapie	Erhaltungstherapie, neu diagnostiziertes MM nach ASCT	Embryotoxizität, Durchfälle, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Herzerkrankung, Muskelbeschwerden, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe RVD als Induktionstherapie vor ASCT nicht zugelassen, von EMA abgelehnt Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Dexamethason (Rd)	Unbehandeltes MM, nicht transplantierbare Pat.		
	Bortezomib/Dexamethason (RVD bzw. VRd)	Unbehandeltes MM, nicht transplantierbare Pat.		
	Melphalan/Prednison (RMP)	Unbehandeltes MM, nicht transplantierbare Pat.		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Carfilzomib/Dexamethason (KRd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Ixazomib/Dexamethason (Ixa-Rd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Daratumumab/Dexamethason (Dara-Rd)	Pat. mit neu diagnostiziertem MM, die für eine ASCT nicht geeignet sind		
	Elotuzumab/Dexamethason (Elo-Rd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
<b>Pomalidomid (P)</b>	Bortezomib/Dexamethason (PVd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Panzytopenie, Thromboembolie, Pneumonie, Dyspnoe, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Dexamethason (Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Daratumumab/Dexamethason (Dara-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Isatuximab/Dexamethason (Isa-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Elotuzumab/Dexamethason (Elo-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
<b>Proteasom-inhibitoren</b>				
<b>Bortezomib (V)</b>	Monotherapie	keine Zulassung in der Erstlinie	Polyneuropathie, Blutbildveränderungen und hämatologische Toxizität, Herpes Zoster Reaktivierung	subkutane Gabe  G-BA, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Stand 08/2021: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), Teil A, XXXIII.  Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
	Peg. liposom. Doxorubicin	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Dexamethason (Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Melphalan/Prednison (VMP)	Unbehandeltes MM, Pat. für HD und ASCT nicht geeignet		
	Dexamethason (VD)	Unbehandeltes MM, Induktionstherapie, Pat. für HD mit ASCT geeignet		
	Thalidomid/Dexamethason (VTD)	Unbehandeltes MM, Induktionstherapie, für HD mit ASCT geeignet		
	Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCD)	Induktionstherapie, neu diagnostiziertes MM, die Hinweise zur Anwendung der Richtlinie sind zu beachten, u. a.		



Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		Einsatz insbesondere bei Pat. mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie.		
	Daratumumab/Melphalan/ Prednison (Dara-VMP)	Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für eine ASCT nicht geeignet		
	Daratumumab /Thalidomid/Dexamethason (Dara-VTd)	Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für eine ASCT geeignet		
	Daratumumab /Dexamethason (Dara-Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Panobinostat/Dexamethason (PAN-Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
<b>Carfilzomib (K)</b>	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Kd oder KdD)	keine Zulassung in der Erstlinie	Hämatologische Toxizität, Thromboembolie, Hypertonie, Herzerkrankung, Fatigue	Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe Thromboseprophylaxe empfohlen
	Lenalidomid/Dexamethason (KRd)	keine Zulassung in der Erstlinie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (Kd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Herpes Zoster Reaktivierung, Niereninsuffizienz, selten Herzschäden, selten Polyneuropathie	
	Isatuximab/Dexamethason (Isa-Kd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
<b>Ixazomib (Ixa)</b>	Lenalidomid/Dexamethason (Ixa-Rd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Hämatologische Toxizität, Übelkeit  Hautreaktionen, peripheres Ödem,  Herpes Zoster Reaktivierung	Orale Gabe  Einnahme spätestens 1h vor oder frühestens 2h nach einer Mahlzeit,  Thromboseprophylaxe empfohlen  Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
<b>Antikörper</b>				
<b>Daratumumab (Dara) i.v.</b>	Lenalidomid/Dexamethason (Dara-Rd)	Pat. mit neu diagnostiziertem MM, die für eine ASCT nicht geeignet sind	Infusionsreaktionen (bspw. Atembeschwerden, Schüttelfrost, etc; vor allem während der ersten Gaben), Infektanfälligkeit, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen, Panzytopenie	lange Infusionszeit  Standarddiagnostik vor Bluttransfusionen kann behindert und verzögert werden  Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
	Bortezomib, Melphalan, Dexamethason (Dara-VMP)	Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für eine ASCT nicht geeignet		
	Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (Dara-VTd)	Pat. mit neu diagnostiziertem MM, für eine ASCT geeignet		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Bortezomib/Dexamethason (Dara-Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Monotherapie	keine Zulassung in der Erstlinie		
<b>Daratumumab (Dara) s.c.</b>	Zusätzlich: Pomalidomid/Dexamethason (Dara-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Appetitlosigkeit, Polyneuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Pankreatitis, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen	Nur s.c.
<b>Isatuximab (Isa)</b>	Pomalidomid/Dexamethason (Isa-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Infusionsbedingte Reaktionen, Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Plattenepithelkarzinom der Haut	
	Carfilzomib/Dexamethason (Isa-Kd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
<b>Elotuzumab (Elo)</b>	Lenalidomid/Dexamethason (Elo-Rd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Infusionsbedingte Reaktionen, Durchfall, Herpes-zoster-Infektionen, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie,	Thromboseprophylaxe
	Pomalidomid/Dexamethason (Elo-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
			Thromboembolie, Lebertoxizität	
<b>Weitere Substanzen</b>				
<b>HDAC-Inhibitor</b>				
<b>Panobinostat</b>	Bortezomib/Dexamethason (PAN-Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Pneumonien, Myelosuppression, Hypotension, Gastrointestinalbeschwerden, Arrhythmie, kardiale Ischämien	Orale Gabe
<b>Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)</b>				
<b>Belantamab mafodotin</b>	Monotherapie	keine Zulassung in der Erstlinie	Pneumonie, Panzytopenie, Augen- bzw. Hornhauterkrankungen, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Fatigue, Infusionsbedingte Reaktionen	Ophthalmologische Untersuchungen, Tränenersatz
<b>XPO1-Inhibitor</b>				
<b>Selinexor</b>	Dexamethason	Von EMA noch nicht für Erstlinie zugelassen	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Stoffwechselstörungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen,	Noch keine deutsche Fachinformation verfügbar

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
			Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz, Müdigkeit, Fieber	
<b>CAR-T</b>				
<b>Idecabtagen vicleucel</b>		keine Zulassung in der Erstlinie	Infektionsanfälligkeit, Panzytopenie, Zytokin- Freisetzungssyndrom,  Hypogammaglobulinämie, Stoffwechselstörungen, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Arthralgie, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Ödem, Schüttelfrost	Breithaltung von Tocilizumab und Notfallausrüstung für Zytokin- Freisetzungssyndrom
<b>Zytostatika (alphabet.)</b>				
<b>Bendamustin</b>	Prednison	Primärtherapie MM (Stadium II nach Durie- Salmon mit Progression oder Stadium III), Pat. > 65 Jahre und nicht für eine ASCT geeignet und die	Myelosuppression, Infektionen, Übelkeit,  Herzfunktionsstörung, Hautreaktionen,  Tumorlysesyndrom	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist		
<b>Cyclophosphamid (C)</b>	(Prednison)	keine Zulassung in der Erstlinie	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression, Zystitisprophylaxe erforderlich (Hydrierung+Mesna bei Dosen >400mg/m <sup>2</sup> /d), Mukositis, Alopezie	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar  G-BA, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Stand 08/2021: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label- Use), Teil A, XXXIII.
	Bortezomib/Dexamethason (VCD)	Induktionstherapie, neu diagnostiziertes MM, die Hinweise zur Anwendung der Richtlinie sind zu beachten, u.a.  Einsatz insbesondere bei Pat. mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie.		
<b>Doxorubicin</b>		keine Zulassung in der Erstlinie	Kardiotoxizität (maximale kumulative Dosis 400- 550mg/m <sup>2</sup> ),	

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
			Myelosuppression, Paravasatrisiko	
<b>Doxorubicin pegyliert liposomal</b>	Bortezomib	keine Zulassung in der Erstlinie	Kardiomyopathie, Myelosuppression, Infusionsreaktionen, Hand- Fuß-Syndrom, GI-Toxizität	
<b>Melphalan</b>	in Kombination mit Prednison/Prednisolon oder anderen Myelomtherapeutika oder als  Hochdosis-Monotherapie zur Konditionierung vor ASCT	Multiples Myelom (Plasmozytom); s. Fachinformation	Blutbildveränderungen, in hö-heren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression,  Paravasatrisiko,  Harnstoff ↑, Mukositis, Alopezie	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar

Hinweis: die zugelassenen Anwendungsgebiete, Dosierungen und Dosisreduktionsempfehlungen der jeweiligen Medikamente im Rahmen der verschiedenen Kombinationstherapien sowie die Zyklenzahl sind anhand der aktuellen Fachinformation zu überprüfen

## 13.6. Erhaltungstherapie

Dr. Lukas John

13.45	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Allen Patienten <i>soll</i> nach HD und ASCT eine Erhaltungstherapie angeboten werden.
<b>GRADE</b>	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.46	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Als Erhaltungstherapie <i>soll</i> bei Standardrisikopatienten Lenalidomid gegeben werden.
<b>GRADE</b>	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Das mediane progressionsfreie Überleben ohne Erhaltungstherapie nach der Hochdosistherapie beträgt ca. 24 Monate [433]. In Phase III Studien und mehreren Metaanalysen wurde ein signifikanter Vorteil einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid für das progressionsfreie und in geringerem Ausmaß auch für das Gesamtüberleben festgestellt [430], [434], [271], [365]. So zeigte sich z.B. in der Myeloma XI Studie ein medianes progressionsfreies Überleben von 39 Monaten (95%CI 36–42) mit Lenalidomid und 20 Monaten (95%CI 18–22) in der Beobachtungsgruppe (HR 0,46 [95%CI 0,41–0,53];  $p < 0,0001$ ). Dies zeigte sich für alle Subgruppen, sowohl für transplantationsfähige als auch nicht transplantationsfähige Patienten und Hochrisikopatienten. Das Gesamtüberleben wurde in derselben Studie allerdings nur bei transplantationsfähigen Patienten positiv beeinflusst (3-Jahres Gesamt-Überleben bei transplantationsfähigen Patienten 87,5% [95%CI 84,3–90,7] mit Lenalidomid vs. 80,2% [95%CI 76,0–84,4] ohne Lenalidomid (HR 0,69 [95%CI 0,52–0,93];  $p = 0,014$ ), bei nicht-transplantationsfähigen Patienten 66,8% [95%CI 61,6–72,1] mit Lenalidomid and 69,8% [95%CI 64,4–75,2] ohne Lenalidomid (HR 1,02 [95%CI 0,80–1,29];  $p = 0,88$ ) [363]. In der MM-015-Studie zeigte sich ein verlängertes progressionsfreies Überleben mit Lenalidomid-haltiger Erhaltungstherapie bei nicht



transplantationsfähigen Patienten (HR 31 vs. 14 Monate, HR 0,49, p = 0,001) Daten zum Gesamtüberleben wurden noch nicht veröffentlicht [367].

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in mehreren Metaanalysen. So verlängert sich in einer Metaanalyse von McCarthy et al. bei transplantationsfähigen Patienten im Vergleich zu Placebo/keine Erhaltungstherapie sowohl das progressionsfreie Überleben (medianes PFS 53 vs. 24 Monate; HR 0,48 [95%CI 0,42-0,55]) als auch das Gesamtüberleben (medianes OS nach 7 Jahren 62% vs. 50%; HR 0,75; [95%CI 0,63-0,90], p=0,001) [433].

In einer weiteren Metaanalyse von Gay et al. wurden verschiedene Erhaltungstherapieschemata bei Patienten gegen Placebo/keine Erhaltungstherapie verglichen. Lenalidomid-haltige Schemata waren hierbei anderen Erhaltungstherapien wie Thalidomid, Interferon, Thalidomid/Interferon, Thalidomid/Bortezomib und Bortezomib/Prednisolon überlegen. Lenalidomid-Prednisolon hatte hier das beste Ergebnis bezüglich progressionsfreiem Überleben (HR 0,39 [95%CI 0,28-0,53]) (zum Vergleich Lenalidomid allein HR 0,47 [95%CI, 0,39-0,55]), während Lenalidomid alleine den deutlichsten Effekt auf das Gesamtüberleben hatte (HR 0,76 [95%CI 0,51-1,16]) (zum Vergleich Lenalidomid-Prednisolon HR 0,98 [95%CI 0,5-2,03]). Diese Ergebnisse gelten sowohl für transplantations-geeignete als auch für transplantations-ungeeignete Patienten. Insgesamt zeigte sich, dass Standardrisikopatienten am meisten von Lenalidomid-basierter Erhaltungstherapie profitierten [431]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer weiteren Metaanalyse von Kumar et al [432].

Nach Hochdosis und Autologer Stammzelltransplantation soll daher allen Patienten eine Erhaltungstherapie angeboten werden. Standardrisikopatienten sollen hierfür Lenalidomid erhalten.

13.47	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten mit initialem Kreatinin > 2mg/dl und/oder del 17p13 <b>kann</b> als Alternative zu Lenalidomid eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib angeboten werden  *CAVE: nicht zugelassen
<b>GRADE</b>	[431]; [435]; [436]; [437]; [438]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Die Empfehlungen bei Hochrisikopatienten (Zytogenetik und/oder ISS) sind weniger eindeutig. In der Myeloma XI-Studie und der BMT-CTN-0702-Studie profitierten sowohl Standardrisikopatienten als auch Hochrisikopatienten von einer Erhaltungstherapie mit Lenalidomid [363], [343]. In einer Studie von Attal et al profitierten Patienten mit einer del 17p13, nicht jedoch Patienten mit einer t(4;14), bei allerdings kleiner Patientenzahl [430]. In der von McCarthy et al. veröffentlichten Metaanalyse fand sich ein Vorteil für die Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei allen Subgruppen, außer Patienten mit einem ISS-Stadium III [433]. Die Metaanalyse von Gay et al. zeigte dagegen keinen statistisch signifikanten Vorteil irgendeiner Erhaltungstherapie bei Hochrisikopatienten (definiert als ISS III). Von den verschiedenen verglichenen Erhaltungstherapien zeigte Bortezomib den größten Nutzen bei Patienten mit ISS III (HR 0,18 [95%CI 0,02-1,97], bei Patienten

mit Hochrisikozytogenetik war in dieser Analyse allerdings keine Erhaltungstherapie gegenüber Placebo überlegen (Bortezomib HR 1,36 [95%CI 0,14- 13,67]) [431].

Bei Hochrisikopatienten (ISS III, Nierenversagen und/oder Hochrisikozytogenetik) ist die Datenlage zum Nutzen einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie daher umstritten. Nichtsdestotrotz sollte auch Hochrisikopatienten eine Erhaltungstherapie angeboten werden.

In der GMMG-HD4/HOVON-65 Studie zeigte sich ein Vorteil für Bortezomib in der Induktions- und Erhaltungstherapie im Vergleich zu einer Thalidomid-Erhaltungstherapie für Patienten mit einem Kreatinin > 2 mg/dl und für Patienten mit einer Deletion 17p13 [436], [438], [437], [435]. Zusammen mit einer Tandemhochdosistherapie konnten die negativen prognostischen Faktoren fast aufgehoben werden. Nicht zu vergessen ist hier allerdings, dass der Vergleich mit einer Gruppe erfolgte, die kein Bortezomib in der Induktionstherapie erhielt, so dass die Wirkung nicht eindeutig der Erhaltungstherapie zuzuordnen ist. Weiterhin gibt es bisher keinen direkten Vergleich von Bortezomib- und Lenalidomid-basierter Erhaltungstherapie.

Patienten mit einem Kreatinin > 2 mg/dl und/oder einer Deletion 17p13 kann eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Bortezomib angeboten werden. Zu beachten ist, dass die Erhaltungstherapie mit Bortezomib nicht zugelassen ist und deswegen nur nach Rücksprache mit den Krankenkassen erfolgen sollte.

Weitere Substanzen, die aktuell noch nicht zugelassen sind, aber in Zukunft Alternativen für die Erhaltungstherapie (eventuell auch in Kombination mit Lenalidomid) darstellen könnten sind Ixazomib und die monoklonalen Antikörper Elotuzumab, Daratumumab und Isatuximab.

In der TOURMALINE-MM3 Studie wurde placebokontrolliert eine Erhaltungstherapie mit Ixazomib durchgeführt. Hier zeigte sich eine durchschnittliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 5 Monate (26,5 Monate vs. 21,3 Monate; HR 0,72, [95%CI 0,58-0,89]; p=0,0023). Dies ist weniger als die durchschnittlich 2 Jahre Verlängerung bei Lenalidomid-basierter Erhaltungstherapie, bei allerdings nur geringen Nebenwirkungen. Weitere Studien müssen zeigen, ob Ixazomib eine Alternative für Patienten, die Lenalidomid nicht vertragen, oder Hochrisikopatienten (eventuell auch als Alternative für Bortezomib) sein kann [439].

Die monoklonalen anti-CD38-Antikörper Daratumumab und Isatuximab werden allein oder in Kombination mit Lenalidomid verwendet, der anti-SLAMF7-Antikörper Elotuzumab nur in Kombination mit Lenalidomid. In der CASSIOPEIA-Studie zeigte sich in vorläufigen Daten ein Vorteil einer Erhaltungstherapie mit Daratumumab gegenüber keiner Erhaltungstherapie. Ein direkter Vergleich zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid wurde jedoch nicht untersucht. In der ALCYONE-Studie zeigte die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP bei nicht transplantationsfähigen Patienten und Fortführung als Daratumumab-Erhaltungstherapie einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. (18-Monate-PFS 71,6% [95%CI 65,5-76,8]) in der Daratumumab-Gruppe vs. 50,2% [95%CI 43,2-56,7] in der Kontrollgruppe 0,50 [95%CI 0,38-0,65]; p<0,001) [366] als auch des Gesamtüberlebens. Nach einem medianen follow-up von 40,1 Monaten betrug die HR für das Versterben in der D-VMP-Gruppe im Vergleich zur VMP-Gruppe 0,60 ([95%CI 0,46-0,80]; p = 0,0003). Die Kaplan-Meier-Schätzung der Gesamtüberlebensrate nach 36 Monaten betrug 78,0 % ([95%CI 73,2-82,0] in der D-VMP-Gruppe und 67,9% [95%CI 62,6-72,6] in der VMP-Gruppe [422]. Ähnliche Daten liegen aus der MAIA-Studie (Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason vs. Lenalidomid/Dexamethason) vor, in der ebenfalls nicht transplantationsfähige Patienten untersucht wurden (PFS nach 30

Monaten 70,6% im Dara-RD-Arm vs. 55,6% im RD-Arm, HR 0,56 [95%CI, 0,43-0,73];  $p < 0,001$ ) [423].

Inwieweit sich diese Ergebnisse auf transplantationsfähige Patienten übertragen lassen, wird aktuell in mehreren Studien untersucht.

<b>13.48</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation <b>sollte</b> spätestens 3 Monate nach hämatologischer Rekonstitution begonnen werden.
	Starker Konsens

Die Erhaltungstherapie sollte aufgrund hämatologischer Toxizität nicht direkt nach autologer Stammzelltransplantation begonnen werden. Es gibt keine Studien, die untersucht haben, bis wann eine Erhaltungstherapie begonnen werden soll, gängiger Konsensus ist aber, dass sie spätestens 3 Monate nach hämatologischer Rekonstitution begonnen werden sollte.

<b>13.49</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie <b>soll</b> mindestens 2 Jahre und sollte bis zum Progress fortgeführt werden.
<b>GRADE</b>	[440]; [441]; [442]; [443]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Eine weitere oft gestellte Frage betrifft die Dauer der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid. In der FIRST-Studie zeigte sich bei Patienten, die Lenalidomid nur 18 Monate erhielten im Vergleich zu Patienten die Lenalidomid kontinuierlich bis zum Progress einnahmen eine deutliche Verkürzung des PFS (26,0 Monate vs. 21 Monate, HR 0,70 [95% CI 0.60-0.81]), während das Gesamtüberleben unverändert blieb (59,1 vs. 61,3 Monate; HR 1,02 [95%CI, 0,86-1,20]). Interessanterweise profitierten besonders Patienten die ein sehr gutes Ansprechen (im Sinne einer VGPR und CR) erreicht hatten von einer dauerhaften Fortführung der Therapie [365], [441]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der GMMG-MM5-Studie, in der untersucht wurde, ob Lenalidomid bei Erreichen einer CR abgesetzt werden kann. Hier zeigte sich ein besseres Überleben bei den Patienten, die Lenalidomid unabhängig vom Ansprechen über 2 Jahre erhielten gegenüber jenen, die Lenalidomid bei Erreichen einer CR absetzten (HR 1,42 [95%CI 1,04-1,93],  $p = 0,03$ ) [442].

In einer Metaanalyse dreier Studien (eine mit transplantations- und 2 mit nicht transplantationsfähigen Patienten), in der eine kontinuierliche Therapie mit einer Therapie mit vorgegebener Dauer verglichen wurde, bestand ebenfalls ein eindeutiger Vorteil für eine kontinuierliche Erhaltungstherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer begrenzten

Therapiedauer (Gesamtüberleben nach 4 Jahren 69% vs. 60%; HR 0,69 [95%CI 0,54-0,88];  $p < 0,003$ ). Zu beachten ist hierbei, dass nicht alle Patienten Lenalidomid als Erhaltungstherapie erhielten [443].

In einer gepoolten Analyse von 2 der 3 Studien zeigte sich auch hier, dass insbesondere Patienten, die mindestens eine VGPR erreicht hatten, von einer kontinuierlichen Therapie profitierten [440].

Ein wichtiger Punkt bei einer kontinuierlichen Therapie mit Lenalidomid sind potentiell auftretende Nebenwirkungen. Während die Therapie meistens gut verträglich ist, kann es bei einem Teil der Patienten durch Diarrhöen oder andere Nebenwirkungen (z.B. Fatigue) zu starken Einschränkungen der Lebensqualität kommen. Diese lassen sich nicht immer supportiv (z.B. durch Loperamid oder Colestyramin) behandeln. Eine Voraussetzung für eine kontinuierliche Therapie ist daher eine adäquate Verträglichkeit.

In Zusammenschau soll die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid, sofern eine adäquate Verträglichkeit besteht, mindestens 2 Jahre und sollte, sofern verträglich bis zum Progress fortgeführt werden.

Ob neue Konzepte der Remissionsbeurteilung wie die Minimale Resterkrankung (MRD) in Zukunft dazu führen eine Subgruppe von Patienten zu identifizieren bei denen eine Erhaltungstherapie abgesetzt werden kann muss in zukünftigen Studien gezeigt werden. Aktuell gilt die Empfehlung, dass die Erhaltungstherapie bis zum Progress fortgeführt werden sollte.

## 14. Wahl der Rezidivtherapie

Prof. Dr. Monika Engelhardt, Dr. Dr. Johannes Jung, PD Dr. Udo Holtick, Giulia Graziani, Dr. Heike Reinhardt, Veronika Riebl, Dr. Ralph Wäsch, Prof. Dr. Hermann Einsele, Dr. Ulrike Holtkamp, PD Dr. Sebastian Fetscher, Matthias Hellberg-Naegele, Prof. Dr. Markus Munder, Prof. Dr. Wolfgang Knauf

### 14.1. Definition

#### 14.1.1. Definition Rezidiv

PD Dr. Udo Holtick

Die Definition des Rezidivs oder Progresses basiert auf den Empfehlungen der „International Myeloma Working Group (IMWG) [444], [45]. Die Empfehlungen der IMWG bilden insbesondere auch die Grundlage für die Dokumentation in klinischen Studien und haben daher Bezug auf verschiedene Endpunkte.

Im Kontext des Multiplen Myeloms werden drei Zustände des Rezidivs unterschieden: Krankheitsprogress und Rezidiv aus einer kompletten Remission heraus dienen der Dokumentation des Progressions-freien Überlebens bzw. des krankheitsfreien Überlebens. Daneben wird eine zusätzliche Definition des klinischen Rezidivs beschrieben. Für die tägliche Praxis sind das klinische Rezidiv und der serologische / oder biochemische Progress im Vordergrund. Die Diagnose „serologischer Progress“ soll in einer zweiten Untersuchung bestätigt werden.

Für die Feststellung eines Krankheitsprogresses ist ausschlaggebend der Anstieg einer oder mehrerer der folgenden Parameter um mehr als 25%:

- Serum M-Protein (absoluter Anstieg >0,5g/dl)
- Urin M-Protein (absoluter Anstieg >200mg/ 24h)
- Die Differenz zwischen beteiligter und unbeteiligter freier Leichtkette bei Patienten ohne messbares Serum und Urin M-Protein (Anstieg >10mg/dl)
- Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter prozentualer Anteil >10%)
- Entwicklung neuer Osteolysen oder Weichteilraumforderungen bzw. Größenprogress bestehender Osteolysen oder Weichteilraumforderungen
- Entwicklung einer Hyperkalzämie, die sicher auf das Myelom zurückzuführen ist (korrigiertes Serumkalzium >2,65mmol/l)
- Ein Rezidiv aus einer kompletten Remission heraus wird beschrieben bei:
- Wiederauftreten eines Serum- oder Urin M-Proteins nach Negativität in der Immunfixation oder Serumelektrophorese
- Anstieg des Anteils der Plasmazellen im Knochenmark auf über 5%
- Anderen Hinweisen für einen Progress im Sinne neuer Osteolysen, Raumforderungen, Hyperkalzämie

Die Definition des klinischen Rezidivs umfasst das Auftreten der bekannten CRAB-Kriterien:

- Entwicklung neuer Osteolysen oder Weichteilraumforderungen bzw. Größenprogress bestehender Osteolysen oder Weichteilraumforderungen um 50% (mindestens 1cm)
- Entwicklung einer Hyperkalzämie, die sicher auf das Myelom zurückzuführen ist (korrigiertes Serumkalzium >2,65mmol/l)

- Abnahme des Hämoglobin-Wertes >2g/dl
- Anstieg des Serum-Kreatinins um 2mg/dl

## 14.2. Indikation zur Therapie im Rezidiv

Giulia Graziani

Das vorliegende Kapitel behandelt die Frage, wann im Rezidiv eine Therapieeinleitung indiziert ist, welches Therapieziel anzustreben ist, bzw. welche Dauer der Therapiefortführung empfohlen ist. Zugrunde gelegt wurden die Empfehlungen der 2019 veröffentlichten ASCO Leitlinie „Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline“.

14.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Alle Patienten mit symptomatischem Myelom-Rezidiv <i>sollen</i> zeitnah therapiert werden.
<b>GRADE</b>	[445]; [446]; [447]; [448]; [449]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊕⊖	Lebensqualität
	Starker Konsens

### Hintergrund

Beim Vorliegen eines symptomatischen Rezidivs, d.h. beim Vorliegen neuer oder aggravierter CRAB Kriterien, bzw. anderweitiger Myelom-assoziiertes Endorganschäden (z.B. Hyperviskositätssyndrom, extramedulläre Manifestationen), ist eine Therapie einzuleiten. In den IMWG Kriterien wird ein MM-Progress zudem definiert als Anstieg des M-Proteins im Serum oder Urin um  $\geq 25\%$ , bzw. der Plasmazellinfiltration im Knochenmark von  $\geq 10\%$  oder der Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener Leichtkette. Dabei muss der absolute Anstieg mindestens  $>100$  mg/l betragen [45], [112]. Die meisten klinischen Studien für Rezidiv-MM-Patienten verwendeten die genannten IMWG Kriterien als Einschlusskriterien.

14.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Patienten mit biochemischem Myelom-Rezidiv und Hochrisiko-Zytogenetik, frühem Rezidiv nach der initialen Therapie und/oder schnellem Anstieg der Myelom-Parameter <b>sollten</b> frühzeitig therapiert werden.
	Starker Konsens

14.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Asymptomatische Patienten mit langsamem biochemischem Progress <b>können</b> engmaschig verlaufskontrolliert werden.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Tritt ein serologischer/biochemischer Progress im Sinne der IMWG-Kriterien auf (entsprechend der o.g. Definition), ohne neuauftretene bzw. aggravierte CRAB-Kriterien oder anderweitige Myelom-assoziierte Endorganschäden, liegt ein biochemisches Myelom-Rezidiv vor [45]. In diesem Fall gilt es, patientenindividuelle Faktoren in die Entscheidung miteinzubeziehen, ob eine Indikation zur Therapieeinleitung besteht oder nicht. Das Vorliegen einer Hochrisiko-Zytogenetik, ein rasches Rezidiv nach der initialen Therapie oder ein schneller Anstieg der Myelom-Parameter legen, noch in Abwesenheit von neuen/ aggravierten CRAB-Kriterien oder Myelom-assoziierten Endorganschäden, eine frühzeitige Therapieeinleitung nahe. Weitere Faktoren, die im biochemischen Rezidiv in die individuelle Entscheidung zur Therapieeinleitung einbezogen werden sollten, sind die Fitness des Patienten, Komorbiditäten, die Verträglichkeit vorheriger Therapien und der Patientenwunsch. Eine „Watch-and-wait Strategie“ mit engmaschigen Verlaufskontrollen ist bei asymptomatischen Patienten, mit langsamem Anstieg der Myelom-Parameter, ohne Hochrisiko-Zytogenetik, ein adäquates Vorgehen.

14.4	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Die Therapie im Rezidiv <b>sollte</b> , in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.
<b>GRADE</b>	[450]; [146]; [451]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
	Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

### Hintergrund

Die Datenlage zur optimalen Therapiedauer im Rezidiv ist begrenzt. Randomisiert kontrollierte Studien beim rezidivierten/ refraktären Myelom, die in primärer Fragestellung eine längere Therapiedauer mit einer kürzeren vergleichen, existieren

nicht. Bei nicht transplant-geeigneten Patienten mit neudiagnostiziertem Myelom in der Erstlinientherapie konnte die prospektive randomisierte FIRST-Studie zeigen, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Lenalidomid bis zum Progress, im Vergleich zur festen Therapiedauer von 18 Monaten (72 Wochen) und Melphalan-Prednison-Thalidomid (MPT) (72 Wochen), zu einer signifikanten Verlängerung des PFS führt [29], [452], [441]. Die FIRST-Studie zeigte ein vergleichbares Toxizitätsprofil für die kontinuierliche Lenalidomid Gabe im Vergleich zu einer festen Therapiedauer (Facon, Dimopoulos et al. 2018). Retrospektive Analysen legen nahe, dass eine längere Therapiedauer auch im Rezidiv-Setting mit einem besseren Outcome assoziiert ist [450], [451], [146], [454]. Das Therapieziel im Rezidiv ist somit, in Abhängigkeit von krankheits- und patientenindividuellen Faktoren, ein bestmögliches Ansprechen bei guter Verträglichkeit zu erreichen sowie ein Erhalt der Lebensqualität über einen möglichst langen Zeitraum [453]. Ist ein zufriedenstellendes Ansprechen unter hinreichender Therapieverträglichkeit erreicht, kann die Therapie bis zum Progress fortgesetzt werden. Je nach gewähltem Therapieregime, Verträglichkeit, Komorbidität, erreichter Remissionstiefe und Patientenwunsch kann im Verlauf die Streckung des Therapieintervalls oder die Reduktion der Anzahl der applizierten Substanzen (z.B. von Triplet- auf Doublette oder Monotherapie) erwogen werden. Daten, um eine einheitliche Empfehlung zur Art oder dem bestmöglichen Zeitpunkt einer solchen Anpassung der Therapie im Verlauf auszusprechen, existieren bislang nicht.

### 14.3. Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv)

Heike Reinhardt, Veronika Riebl, Johannes Jung, Ralph Wäsch, Monika Engelhardt

Dieses Kapitel behandelt die Therapie des rezidierten Multiplen Myeloms. Zugrunde gelegt wurden die Empfehlungen der ASCO Leitlinie „Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline“ aus den Jahren 2016 und 2019. Für weitere Empfehlungen wurde Literatur aus einer systematischen Recherche/Aktualisierungsrecherche zugrunde gelegt.

14.5	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Die Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen sollte von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren abhängig gemacht werden. 'Krankheitsspezifische Faktoren' sind der Myelom-Typ, die Zytogenetik, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung ( $\geq$  bzw.  $<12$  Monate), die Nierenfunktion, Nachweis von Plasmazellen im peripheren Blut ( $>5\%$ ), der Infiltrationsgrad des Knochenmarks, die Hämoglobinkonzentration, der Ausdehnungsgrad der ossären Manifestationen, das Vorliegen extramedullärer Manifestationen und höhere ISS- bzw. R-ISS-Stadien ([Rezidiertes] Internationales Staging System). Als 'patientenspezifische Faktoren' gelten unter anderem die Komorbiditäten, der Performancestatus bzw. das biologische Alter, der Therapiewunsch, die soziale Situation und die Entfernung des Wohnorts des Patienten zum nächstgelegenen geeigneten Behandlungsort. 'Therapiespezifische Faktoren', wie das Ansprechen und die Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie, spielen zudem eine wichtige Rolle bei der Wahl der Therapie.



Alternativ zur medikamentösen Therapie sollten transplantationsfähige Patienten prinzipiell im ersten Rezidiv über die Chancen und Risiken einer (erneuten) autologen (oder allogenen) Transplantation beraten werden. Aufgrund der Komplexität der Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms, wird das Angebot einer Studienteilnahme mit dem Ziel der Behandlungsoptimierung empfohlen.

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid <i>soll</i> bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.
GRADE	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

### Hintergrund

Unter einer Triple-Therapie wird in der Regel eine Therapiekombination aus zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator (IMiD), Proteasom-inhibitor (PI)) und einem Steroid (i.d.R. Dexamethason) verstanden. In der Behandlung des Myelom-Rezidivs zeigten Triple-Therapien im Vergleich zu Dubletten in mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen höhere Ansprechraten, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben (z.B. ergab eine Metaanalyse aus 5 unterschiedlichen Phase III Studien ein signifikant verbessertes OS und PFS der Triple-Therapie im Vergleich zur Dublet-Kombinationstherapie: OS HR 0,83[95%CI 0,71–0,94]; p=0,004 und PFS HR 0,68 [95%CI 0,62–0,74]; p<0,00 und ORR 1,19 [95%CI 1,10–1,27]) [463]. Dem therapeutischen Benefit der Triple-Therapien steht das erhöhte relative Risiko für unerwünschte Ereignisse  $\geq 3$ . Grades gegenüber [472] RR 1,438 p=0,000 [463]; RR 1,11 p=0,001), sodass diese nicht für alle Patienten geeignet sind und, bei höherer Therapietoxizität bzw. Auftreten von Nebenwirkungen, die Lebensqualität nachhaltig beeinflussen können. Für körperlich fitte Patienten überwiegt der Zusatznutzen einer Triple-Therapie. Die Wahl der jeweiligen Kombinationstherapie sollte in Abhängigkeit von Myelom-Typ, individuellem Risikoprofil und Gesamtfitness erfolgen. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. In [Tabelle 17](#) ist eine Übersicht der gemäß Anwendungsbereich zugelassenen medikamentösen Rezidivtherapie-Optionen (Stand 09 2021), in Abhängigkeit des Ansprechens auf das jeweilige Induktionsregime bzw. die vorausgegangene Therapielinie, dargestellt [467].

Bei Erreichen einer partiellen Remission (PR), sehr guten PR (VGPR) oder kompletten Remission (CR), die für mindestens 12 Monate nach Therapieende anhält, sowie einer guten Verträglichkeit der vorherigen Therapie, ist ein wiederholtes Therapieansprechen bei einer Behandlung analog der vorherigen Therapielinie wahrscheinlich [471], [469]. Daten, welche die Effizienz einer Wiederbehandlung belegen, gibt es insbesondere zu Bortezomib und zu den Immunmodulierenden Substanzen (IMiDen) [470], [473], [468], [474], [466], [446], [449], [455]. Bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv wird eine

Umstellung des Therapieregimes empfohlen: Z.B. Wechsel auf ein PI-basiertes Regime bei IMiD vorbehandelten Patienten und umgekehrt oder der Einsatz anderer, neuer Substanzen (z.B. monoklonaler Antikörper).

14.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine autologe Stammzelltransplantation <b>solte</b> allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.
GRADE	[475]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>O</b>	Eine autologe Re-Transplantation <b>kann</b> erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.
GRADE	[476]; [279]; [477]; [478]; [137]; [479]; [480]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

### Hintergrund

Durch Integration der neuen Substanzen in die Induktionstherapie konnte bei nicht-transplantationsfähigen MM-Patienten ein gutes Ansprechen erzielt werden. Vor diesem Hintergrund wird die erneute Bestimmung des Stellenwertes einer im Rahmen der Rezidivtherapie erfolgenden, späteren autologen TX erforderlich [482], [483].

Zwei retrospektive Analysen zeigten ein vergleichbares 4- bzw. 5-Jahres Gesamtüberleben für früh (innerhalb von 12 Monaten nach Diagnosestellung) versus später (>12 Monate) autolog transplantierte MM-Patienten, die mit einer auf neuen Substanzen basierenden Induktionstherapie behandelt wurden [488], [491]. Inwiefern eine erst im 1. Rezidiv durchgeführte auto-TX einen ungünstigen Einfluss auf das Gesamtüberleben bestimmter Subgruppen, wie z.B. Hochrisiko-Patienten, hat wird derzeit in Studien weiter geprüft. Eine gepoolte Analyse der beiden Studien RV-MM-209 und EMN-441 bei Myelom-Patienten unter 65 Jahren ergab, dass Patienten, die bereits in der Erstlinientherapie mit einer ASZT behandelt wurden, ein besseres PFS1, PFS2 (4-Jahres PFS 71 vs. 54%; HR 0,53, p<0,001) sowie ein besseres OS (4-Jahres OS 84 vs. 70%; HR 0,51; p<0,001) aufwiesen als Patienten, die mit Lenalidomid-basierten oralen Chemotherapien behandelt wurden [485]. Dabei wurde in diesen Studien mit

Lenalidomid zwar ein IMiD, jedoch keine Triple-Kombinationstherapie mit IMiD und PI als Induktions-Chemotherapieregime verwendet. Zudem erhielten nur 53% der initial nicht transplantierten Patienten die empfohlene ASZT im ersten Rezidiv. Die Subgruppe der im Rezidiv autolog transplantierten Patienten zeigte ein verbessertes OS im Vergleich zur nicht transplantierten Patienten-Subgruppe (4-Jahres OS 69 vs. 52%; HR 0,60 [95%CI 0,35-1,04]; p=0,07).

Nach Studien erlangen 10-50% der initial transplantationsfähigen, aber nicht transplantierten Patienten in der Rezidivsituation aus unterschiedlichen Gründen (wie Alter ↑, PFS ↓, Komorbiditäten) nicht mehr die Möglichkeit, autolog transplantiert zu werden und verlieren damit gegebenenfalls die Option auf eine hocheffiziente Therapie [485].

Der Vergleich von 8 Zyklen RVD (Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason) versus einer Induktionsbehandlung mit 3 Zyklen RVD gefolgt von HD Mel und ASZT in der Erstlinientherapie im Rahmen der IFM 2009-Studie [272], ergab einen Unterschied im medianen PFS von 36 vs. 50 Monaten (HR 0,65; p<0,001). Dieser Vorteil im progressionsfreien Überleben der ASZT-Gruppe wurde, unabhängig vom ISS-Stadium und vom zytogenetischen Risiko, über alle Subgruppen hinweg beobachtet. Es konnte jedoch für beide Gruppen noch kein OS-Unterschied gezeigt werden. Bei dieser Studie konnte mit 79% ein höherer Anteil der initial nicht-transplantierten Patienten, im Vergleich zur gepoolten Analyse der RV-MM-209 und EMN-441 Studien (53%), einer ASZT im Rezidiv unterzogen werden. Gemäß diesen Ergebnissen können, mittels auf neuen Substanzen basierenden Triple-Therapien in der Erstlinie und ASZT im 1. Rezidiv, gegebenenfalls vergleichbare OS Daten wie mit Erstlinien-ASZT erreicht werden. In allen aktuellen randomisierten Phase III Studien, die eine initiale ASZT versus neue Substanzen untersuchten, wurde für die nicht transplantierten Patienten eine ASZT im ersten Rezidiv empfohlen [137].

Die Wahrscheinlichkeit, von einer zweiten autologen Transplantation zu profitieren, ist höher bei Patienten mit einem guten Ansprechen auf die erste Transplantation, niedrigem ISS Stadium, weniger Vortherapielinien, guter Gesamtfitness und einer günstigen Zytogenetik [490], [137]. Daher kommt der 2. ASZT als effiziente Therapieoption insbesondere für eine initiale Rezidivtherapie eine wichtige Rolle zu, welche bei Patienten vor Versagen multipler Therapielinien geprüft werden sollte. Eine randomisierte Studie im Rezidiv zwischen, nach heutigen Gesichtspunkten allerdings suboptimaler, Cyclophosphamidtherapie gegenüber 2. ASZT zeigte den Vorteil der Letzteren [481]. Die Durchführung einer 2. ASZT gilt als besonders erfolgsversprechend bei langer Remissionsdauer nach 1. ASZT [487], hierbei stellt auch eine 3. ASZT eine mögliche Therapieoption für einzelne Patienten dar [484]. In einer Analyse von Alvares et al. betrug das Gesamtüberleben bei Patienten mit <18-monatigem PFS nach 1. ASZT <6 Monate, während es bei Patienten mit ≥18-monatigem PFS annähernd 3 Jahre betrug [279]. Auch Lemieux et al. [489] und Kumar et al. [480] identifizierten eine lange Ansprechdauer nach erster ASZT als einen, das OS positiv beeinflussender Faktor. Im Rahmen einer monozentrische Studie wurden die Daten von 200 Patienten analysiert, die sowohl in der Erstlinie als auch als Rezidivtherapie autolog transplantiert worden waren [476]. An Tag 100 post TX lag ein Gesamtansprechen (≥PR) von 80,4% vor, mit einem medianen PFS und Gesamtüberleben von 15,2 bzw. 42,3 Monaten. Dabei zählten ein PFS von >18 Monaten nach initialer autologer TX und das Therapieansprechen auf die Reinduktionstherapie zu den maßgeblichen Faktoren für ein verbessertes PFS und Gesamtüberleben nach 2. ASZT. Basierend auf diesen Daten formulierte das EMN die Empfehlung, dass eine zweite autologe Transplantation bei einem Therapieansprechen (PFS) von mindestens 18 Monaten nach erster ASZT erwogen werden kann.

In einer Phase III Studie der GMMG welche ASZT + Lenalidomid-Erhaltung versus kontinuierliche Lena/Dexa (Rd)-Therapie in der Rezidivsituation untersuchte, konnten keine signifikanten Unterschiede im PFS und Gesamtüberleben zwischen Rd mit und ohne Transplantation festgestellt werden [486]. In dieser Studie hatten >90% der Patienten beider Arme in der Erstlinie eine ASZT erhalten. Die ASZT-Gruppe wies allerdings einen höheren Anteil an Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (42,9% vs. 31,6%) auf und ca. 30% der Patienten erhielten nicht die geplante ASZT. Der Vergleich der Gruppe der tatsächlich transplantierten Patienten (ab Zeitpunkt ASZT) vs. Rd Gruppe zeigte Vorteile im PFS und OS für die ASZT-Gruppe (p=0,0087 bzw. p=0,0057).

14.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, <b>kann</b> eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
<b>GRADE</b> ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[375]; [373]; [478] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.10	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Wenn möglich, <b>sollte</b> eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen einer klinische Studien erfolgen.
	Starker Konsens

14.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein verwandter Spender verfügbar ist, <b>können</b> auch von nicht verwandten HLA-kompatiblen Fremdspendern transplantiert werden.
<b>GRADE</b> ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[492]; [493] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

### Hintergrund

Studien zum Stellenwert der allogenen Transplantation in der Behandlung des MMs beschreiben Ergebnisse oft nach ASZT, in Hochrisikokonstellation, mit jungem Alter und noch responsiver Myelomerkrankung als mögliche Therapieoption. Bedingt durch die Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD), die Immunsuppression und das erhöhte Infektionsrisiko ist die „non relapse mortality“ bei der allo-TX, selbst bei Einsatz einer reduzierten Konditionierung, erhöht. Bei den meisten bislang publizierten Studien zum Stellenwert der allo-TX außerhalb der Erstlinientherapie handelt es sich um retrospektive Analysen.

In der größten bislang publizierten retrospektiven EBMT-Register-Studie wurden, zwischen Jan 1990 und Dez 2012, 7333 allogene-transplantierte Patienten aus 38 Ländern in 3 Gruppen unterteilt: Erstlinien allo-TX (n=1924), Tandem auto-allo-TX (n=2004) und spätere ( $\geq$ Zweitlinien) allo-TX (n=3405). Im Jahr 2000 wurde die bis dahin vorwiegend durchgeführte Erstlinien allo-TX von der Tandem auto-allo-TX abgelöst. Seit 2004 wird eine zunehmende Anzahl an späteren allogenen Transplantationen verzeichnet, die 2012 mit 69% dominierend war. Das 5-Jahres Gesamt-Überleben ab Zeitpunkt der allo-TX betrug für die nach 2004 transplantierten Patienten 42 (Erstlinien allo-TX) vs. 54 (auto-allo-TX) vs. 32% (spätere allo-TX) [382]. Bei den nicht-myeloablative mittels Tandem auto-allo-TX behandelten Patienten nach 2004 (n=1155) betrug das Gesamtüberleben im Median 76 Monate (5-Jahres OS 55%).

Im Rahmen einer vergleichenden retrospektiven, multizentrischen Analyse konnte gezeigt werden, dass MM-Patienten im Rezidiv nach initialer auto-TX nach einer nicht-myeloablative allogenen-TX Vorteile im 7-Jahres Gesamt- (31% vs. 9%) wie auch progressionsfreien Überleben (18% vs. 0%) im Vergleich zu Patienten ohne Spender aufweisen, die mit Bortezomib- oder IMID-haltigen Therapieregimen behandelt wurden [494].

Andere publizierte Daten [163] legen nahe, dass eine allogene-TX in transplantationsfähigen, Hochrisiko-MM-Patienten, insbesondere nach dem ersten Rezidiv, bei Verfügbarkeit eines passenden Spenders, durchführbar ist und dieser Therapieansatz bei einem signifikanten Anteil von jungen, Hochrisiko-MM-Patienten längerfristige Remissionen induzieren kann.

Vor dem Hintergrund notwendiger weiterer Daten wurde vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) 2016 die Durchführung einer Studie initiiert, die den Stellenwert der allogenen TX jenseits der ersten Therapielinie in einem prospektiven, randomisierten Studiendesign untersuchen soll.

Daher sollten fitte, transplantationsfähige Hochrisiko-MM-Patienten, die insbesondere nach der Erstlinientherapie inklusive einer autologen PBSCT ein Rezidiv erleiden und für die ein passender Spender verfügbar ist, über die Möglichkeit einer nicht-myeloablative allogenen Transplantation und die Transplantations-, sowie GvHD-assoziierte Mortalität aufgeklärt werden und die allogene TX nach Möglichkeit im Rahmen einer Studie durchgeführt werden.

Tabelle 17: Medikamentenübersicht Rezidivtherapie

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Immunmodulatoren (IMiDs)				
Thalidomid (T)	Melphalan/Prednison (MPT)	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Polyneuropathie, Fatigue, Diarrhoen, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Tremor, Hautreaktionen, Somnolenz, Konstipation, periphere Ödeme, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Bortezomib/Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
Lenalidomid (R)	Monotherapie	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Durchfälle, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Herzerkrankung, Muskelbeschwerden, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe RVD als Induktionstherapie vor ASCT nicht zugelassen, von EMA abgelehnt Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,
	Dexamethason (Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Bortezomib/Dexamethason (RVD bzw. VRd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Melphalan/Prednison (RMP)	keine Zulassung im Rezidiv		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Carfilzomib/ Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Ixazomib/ Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Elotuzumab/ Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Pomalidomid (P)	Bortezomib/ Dexamethason (PVd)	Nach mind. 1 Vortherapie, darunter Lenalidomid	Panzytopenie, Thromboembolie, Pneumonie, Dyspnoe, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe  Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungspr ogramm,  Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (Pd)	Rezidiv./refraktäres MM, nach mind. 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib und Progress unter der letzten Therapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren  oder  die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen  Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und		



Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
	Elotuzumab/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Proteasom-inhibitoren				
Bortezomib (V)	Monotherapie	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.	Polyneuropathie, Blutbildveränderungen und hämatologische Toxizität, Herpes Zoster Reaktivierung	subkutane Gabe  G-BA, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Stand 08/2021: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), Teil A, XXXIII.  Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
	Peg. liposom. Doxorubicin	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Dexamethason (Vd)	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Melphalan/ Prednison (VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (VD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Thalidomid/ Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/ Melphalan/ Prednison (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab / Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab / Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Panobinostat/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben		
Carfilzomib (K)	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Kd oder KdD)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Thromboembolie, Hypertonie, Herzerkrankung, Fatigue	Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe  Thromboseprophylaxe empfohlen
	Lenalidomid/ Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Herpes Zoster Reaktivierung, Niereninsuffizienz, selten Herzschäden, selten Polyneuropathie	
	Dexamethason (Kd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Ixazomib (Ixa)	Lenalidomid/ Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Übelkeit Hautreaktionen, peripheres Ödem, Herpes Zoster Reaktivierung	Orale Gabe  Einnahme spätestens 1h vor oder frühestens 2h nach einer Mahlzeit,  Thromboseprophylaxe empfohlen  Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Antikörper				
Daratumumab (Dara) i.v.	Lenalidomid/ Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsreaktionen (bspw. Atembeschwerden, Schüttelfrost, etc; vor allem während der ersten Gaben), Infektanfälligkeit, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen, Panzytopenie	lange Infusionszeit Standarddiagnostik vor Bluttransfusionen kann behindert und verzögert werden Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
	Bortezomib, Melphalan, Dexamethason (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Monotherapie	Pat. mit rez./refrak. MM, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Daratumumab (Dara) s.c.	Zusätzlich: Pomalidomid/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren  oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Appetitlosigkeit, Polyneuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Pankreatitis, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen	Nur s.c.
Isatuximab (Isa)	Pomalidomid/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Plattenepithelkarzinom der Haut	
	Carfilzomib/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Elotuzumab (Elo)	Lenalidomid/ Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Durchfall, Herpes-zoster- Infektionen, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie, Thromboembolie, Lebertoxizität	Thromboseprophylaxe
	Pomalidomid/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Weitere Substanzen				
HDAC-Inhibitor				
Panobinostat	Bortezomib/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter  Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben	Pneumonien, Myelosuppression, Hypotension, Gastrointestinalbeschwerden, Arrhythmie,  kardiale Ischämien	Orale Gabe
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)				

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Belantamab mafodotin	Monotherapie	Pat. mit MM, mind. vier Vortherapien und Erkrankung refraktär gegenüber mind. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Pneumonie, Panzytopenie, Augen- bzw. Hornhauterkrankungen, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Fatigue, Infusionsbedingte Reaktionen	Ophthalmologische Untersuchungen, Tränenersatz
XPO1-Inhibitor				
Selinexor	Dexamethason	Von EMA zugelassen: mind. 4 Vortherapien, refraktär gegenüber mind. zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei Immunmodulatoren und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Stoffwechselstörungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz, Müdigkeit, Fieber	Noch keine deutsche Fachinformation verfügbar
CAR-T				

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Idecabtagen vicleucel		Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. drei Vor-therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheits-progression gezeigt haben	Infektionsanfälligkeit, Panzytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom,  Hypogammaglobulinämie, Stoffwechselstörungen, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Arthralgie, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Ödem, Schüttelfrost	Bereithaltung von Tocilizumab und Notfall-ausrüstung für Zytokin-Freisetzungssyndrom
Zytostatika (alphabet.)				
Bendamustin	Prednison	keine Zulassung im Rezidiv	Myelosuppression, Infektionen, Übelkeit,  Herzfunktionsstörung, Hautreaktionen,  Tumorlysesyndrom	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
Cyclophosphamid (C)	(Prednison)	Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression,	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar



Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Bortezomib/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv	Zystitisprophylaxe erforderlich (Hydrisierung+Mesna bei Dosen >400mg/m <sup>2</sup> /d), Mukositis, Alopezie	
Doxorubicin		fortgeschrittenes MM	Kardiotoxizität (maximale kummulative Dosis 400- 550mg/m <sup>2</sup> ), Kardiomyopathie, Myelosuppression, Paravasatrisiko	
Doxorubicin pegyliert liposomal	Bortezomib	Progressives MM bei Pat. nach mind. einer Vortherapie, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.	Kardiomyopathie, Myelosuppression, Infusionsreaktionen, Hand-Fuß- Syndrom, GI-Toxizität	
Melphalan oral	in Kombination mit Prednison/Prednisolon oder anderen Myelomtherapeutika oder als Hochdosis Monotherapie zur Konditionierung vor ASCT	Multiples Myelom (Plasmozytom); s. Fachinformation	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression, Paravasatrisiko, Harnstoff ↑, Mukositis, Alopezie	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar

Hinweis: die zugelassenen Anwendungsgebiete, Dosierungen und Dosisreduktionsempfehlungen der jeweiligen Medikamente im Rahmen der verschiedenen Kombinationstherapien sowie die Zyklenzahl sind anhand der aktuellen Fachinformation zu überprüfen.

## 14.4. Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv

PD Dr. Udo Holtick

In diesem Abschnitt soll beschrieben werden, welche Behandlungsoptionen für stark vorbehandelte Patienten mit mehr als drei Rezidiven empfohlen werden können. Die Patientencharakteristika umfassen in diesen späten Linien häufig quadrupel- und penta-refraktäre Patienten. Als quadrupel-refraktär werden Patienten bezeichnet, die auf Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib und Carfilzomib nicht mehr ansprechen. Die Gruppe wird penta-refraktär, wenn zusätzlich ein CD38-Antikörper wirkungslos ist [467]. Die Prognose bei stark vorbehandelten Patienten ist immer noch schlecht mit einem medianen Gesamtüberleben von 13 Monaten bei drei oder mehr Vortherapien und Versagen eines ImiDs (Lenalidomid oder Pomalidomid) und eines Proteasom-Inhibitors (Bortezomib oder Carfilzomib) [495].

14.12	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien <b>sollte</b> geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens

14.13	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien <b>sollte</b> geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.14	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf <b>sollte</b> geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.15	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs <b>kann</b> gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

### Hintergrund

Grundsätzlich sollte auch bei Patienten mit mehr als drei Rezidiven geprüft werden, ob eine der im [Kapitel 14.3](#) beschriebenen Triplet-Therapien noch nicht ausgeschöpft wurde [112], [467]. Neue effektive Dreifachkombinationen unter Verwendung von Bortezomib oder Antikörpern gegen CD38 (Daratumumab, Isatuximab) oder SLAMF7 (Elotuzumab) in Verbindung mit Pomalidomid und Dexamethason [497] [508] oder Daratumumab oder Isatuximab zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason sind inzwischen zugelassen [498][499].

Daten aus kontrollierten klinischen Studien speziell für die Situation multipel rezidivierter Myelom-Patienten mit mindestens vier Vortherapien als Einschlusskriterium sind nicht verfügbar. Erkenntnisgewinn gezogen werden kann aus Studien mit Myelom-Patienten, die letztlich im Median vier oder mehr Vortherapien aufwiesen. In den Phase II Studien mit Daratumumab als Monotherapie konnte bei Patienten mit im median 5 Vortherapien nach einem medianen follow-up von 36,6 Monaten ein Gesamtansprechen von 30.4% und ein medianes Gesamtüberleben von 20,5 Monaten gezeigt werden [500].

Es sollte die Möglichkeit geprüft werden, einen CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) in Kombination mit anderen aktiven Substanzen (Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib) gemäß der Zulassung (s. [Tabelle 17](#)) zu verabreichen, um das Ansprechen potenziell noch zu verbessern.

Patienten mit einem Rezidiv nach vier oder mehr vorherigen Therapien, die refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper sind, können darüber hinaus mit einer zielgerichteten Therapie gegen BCMA behandelt werden.

Das BCMA-Antikörper-Drug-Konjugat Belantamab-Mafodotin wird als Monotherapie ohne begleitende Kortikosteroide verabreicht. In der Zulassungsstudie DREAMM-2 sprachen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten 32% der Patienten auf die Behandlung an. Das mediane PFS (Studienpopulation mit 2,5 mg/kg Körpergewicht Dosierung) betrug 2,8 Monate. Die mediane DoR betrug 11 Monate und das mediane OS betrug 13,7 Monate [501].

Auch die Gabe der gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zell Therapie Idecabtagen-Vicleucel (Ide-cel) kann bei Patienten mit >3 Rezidiven erwogen. Die Zulassung besteht bereits bei 3 Vortherapien, vorausgesetzt einer Vorbehandlung mit Immunmodulator, Proteasominhibitor und CD38-Antikörper und Progress auf die letzte Behandlung. In der Phase-II KarMMa-Studie bei Patienten mit im Median 6 Vortherapien lag das Gesamtansprechen bei 73%, mit 33% kompletten Remissionen. Das mediane progressionsfreie Überleben war 8,8 Monate [496](siehe auch [Kapitel 14.3](#)).

Mono- oder Kombinationstherapien, die die Chemotherapeutika Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin oder Melphalan beinhalten, können Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Myelom-Patienten zeigen [506], [509], [510], [504], [505], [230]. Die Kombinationstherapie von Bendamustin mit Pomalidomid bei Patienten mit im Median fünf Vortherapien führte zu einer Gesamtansprechrate von 61% und einem medianen progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben von 9,6 bzw. 21,3 Monaten [511].

Bei stark vorbehandelten Patienten mit aggressiver Krankheitsdynamik kann die Gabe einer Polychemotherapie erwogen werden [502], [512], [507]. In der vergleichenden Studie von Griffin zeigt sich allerdings in der Gesamtpopulation der so behandelten Patienten ein progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben von 4,5 und 8,5 Monaten, so dass die Wirkung in den Kontext der Aggressivität der Behandlung, der zu erwartenden Toxizität und dem langfristigen Konzept (ggf. allogene Stammzelltransplantation oder andere immunologische Therapieform) gesetzt werden muss. Im ähnlichen Bereich liegen die Daten von Lakshman et al.

Eine weitere zugelassene Therapie ist die Kombination von Selinexor und Dexamethason bei Patienten, die quadrupel oder pentarefraktär sind und im Median 7 Vortherapien aufwiesen. Die Kombination zeigte eine Ansprechrate von partieller Remission oder besser bei 26% der behandelten Patienten. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben betragen 3,7 und 8,6 Monate [503].

Die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation in dieser Situation ist nicht gesichert. Es bleibt jedoch ein potentiell kuratives Konzept für individuell ausgewählte Patienten mit kontrollierter Erkrankung und niedriger Myelomlast [382]. Eine allogene Stammzelltransplantation kann daher zu jedem Zeitpunkt diskutiert werden, sollten die Voraussetzungen hinsichtlich Ansprechen, Krankheitsstatus und Patientencharakteristika eine erfolgreiche Transplantation möglich erscheinen lassen. Basierend auf den bisher vorliegenden Ergebnissen mit limitierten Erfolgsraten, insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung, sollte in der mehrfach rezidierten Situation, wenn immer möglich, die Transplantation im Rahmen einer Studie erfolgen [136].

Zum Zeitpunkt einer neuen Therapieentscheidung ist, nach eingehender Abschätzung und Diskussion von Chancen und Risiken der nächsten Therapielinie, die Möglichkeit einer Therapiezieländerung im Sinne einer rein supportiven Versorgung für den Patienten gegeben. Diese Option rückt durch die zahlreichen Therapiemodalitäten mehr in den Hintergrund und sollte stets nur nach eingehender Prüfung der Situation ausgewählt werden.

## 15. Supportivtherapie, Psychoonkologie und Palliativmedizin

Prof. Dr. Steffen Simon, PD Dr. Karin Hohloch, Dr. Bianca Senf, Dirk Lang, Dr. Christina Gerlach, Dr. Christina Ramsenthaler, Matthias Hellberg-Naegele, Anne Pralong, PD Dr. Sebastian Fetscher, Heinrich Recken

### 15.1. Supportivtherapie

PD Dr. Karin Hohloch

#### 15.1.1. Antiresorptive Therapie

Im folgenden Kapitel werden die Schlüsselfragen hinsichtlich der antiresorptiven Therapie spezifisch für das Multiple Myelom beantwortet. Zusätzlich wird auf das Kapitel 10 „Ossäre Komplikationen“ der S3 Leitlinie Supportive Therapie verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>).

15.1	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Multiple Myelom unter RANKL- Inhibitor- Therapie ohne Hyperkalzämie <b>soll</b> gleichzeitig eine Therapie mit Vitamin D und Calcium durchgeführt werden.
	Konsens

15.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Multiple Myelom unter Bisphosphonat Therapie ohne Hyperkalzämie <b>kann</b> eine gleichzeitige Therapie mit Vitamin D und Calcium durchgeführt werden.
	Konsens

#### Hintergrund

Antiresorptiven Substanzen (Bisphosphonate und RANKL-Inhibitoren), welche bei ossären Manifestationen beim Multiple Myelom eingesetzt werden, hemmen die Osteoklastenaktivität und reduzieren dadurch die Calcium Freisetzung aus dem Knochen ins periphere Blut. Das Auftreten einer Hypokalzämie wird daher bei der oralen und intravenösen Gabe von Bisphosphonaten sowie bei der Gabe von RANKL-Inhibitoren beobachtet [514], [515], [516], [513]. Als Risikofaktor für das Auftreten einer Hypokalzämie gilt dabei ein initiales niedriges Serumcalcium, ein okkultes Vitamin D Mangel sowie eine gleichzeitige systemische Steroidtherapie [518], [517]. Dabei tritt eine Hypokalzämie bei der Gabe eines RANKL- Inhibitors häufiger auf und ist häufiger klinisch relevant als bei der Gabe eines Bisphosphonates [515], [519], [516], [513]. In der Cochrane Analyse (3 RCTs, n= 1090) zeigte sich kein Unterschied im Auftreten einer Hypokalzämie bei Patienten mit, im Vergleich zu keiner Bisphosphonattherapie (RR für Hypokalzämie 2.19 [95%CI 0.49-9.74, p= 0.30]). Hypokalzämien unter Bisphosphonattherapie verlaufen klinisch meist asymptomatisch [520].

Bei Patienten, unter RANKL-Inhibitoren und gleichzeitiger Substitutionstherapie mit Vitamin D und Calcium, zeigen sich weniger Hypokalzämien [513]. Bei der Gabe eines RANKL-Inhibitors wird daher gleichzeitig die Substitution von Vitamin D und Calcium (400 mg Calcium, 800IE Vitamin D täglich), außer bei bereits initial bestehender Hyperkalzämie, empfohlen. Zu beachten ist, dass bei Erstdiagnose eines Multiplen Myelomes bei 13% aller Patienten eine Hyperkalzämie vorliegt [28].

15.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit Multiplen Myelom und Osteolysen <b>sollen</b> Bisphosphonate oder RANK-L Inhibitoren zur Prophylaxe skelettaler Ereignisse angewandt werden.
<b>GRADE</b>	[520]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Vertebrale Frakturen
⊕⊕⊕⊖	Nicht-vertebrale Frakturen
⊕⊕⊕⊖	Skelettassoziierten Ereignissen
⊕⊕⊕⊖	Schmerz
⊕⊕⊕⊖	Osteonekrose des Kiefers
	Starker Konsens

### Hintergrund

Skelettale Komplikationen (SRE = Skeletal Related Events) bzw. ossäre Manifestationen sind beim Multiplen Myelom sehr häufig. Bei Erstdiagnose haben 66% der Patienten Osteolysen, 26% pathologische Frakturen, 22% Kompressionsfrakturen, 23% eine Osteoporose und nur 21% einen unauffälligen ossären Befund [28]. Im Verlauf der Erkrankung treten bei ca. 80% der Patienten Osteolysen auf und ca. 43% erleiden pathologische Frakturen [522].

Der Knochenabbau beim Multiplen Myelom entsteht durch gestörte Zytokinsignale zwischen malignen Plasmazellen, Stromazellen des Knochenmarkes sowie Osteoblasten und Osteoklasten. Eine erhöhte Produktion von RANK-Ligand durch die malignen Plasmazellen und den Stromazellen des Knochenmarkes in Verbindung mit der Suppression von löslichem Osteoprotegrin führt zu einer gesteigerten durch Osteoklasten vermittelten Knochenresorption. Andere Zytokine wie IL-6 führen zusätzlich zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivität (Cassidy J BD).

Die supportive, osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten beim Multiplen Myelom reduziert die Gesamtzahl von Wirbelkörperfrakturen und vermindert Schmerzen. Nicht vertebrale Frakturen, das Gesamtüberleben bzw. das progressionsfreie Überleben werden durch Bisphosphonate nicht verbessert [520].

In einer Cochrane Analyse vom Juli 2017 wurden 24 Studien mit insgesamt 7293 Patienten untersucht [520]. Zwanzig Studien verglichen die Gabe eines Bisphosphonates versus Placebo, bei 4 Studien wurde die Gabe von zwei verschiedenen Bisphosphonaten bei Patienten mit Multiplen Myelom untersucht. Für den untersuchten Endpunkt Gesamtüberleben (OS) konnten 14 randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), für das progressionsfreie Überleben (PFS) 7 RCTs ausgewertet werden, dabei konnte kein Einfluss auf das OS bzw. das PFS bei Gabe eines Bisphosphonatgabe

im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie bzw. beim Vergleich von verschiedenen Bisphosphonaten mit einer HR von 0.90 (95% CI) 0.76;1.07;  $p = 0.24$ ) für OS und 0.75 (95% CI 0.57;1.00;  $p = 0.05$ ) für das PFS gezeigt werden. Vertebragen Frakturen konnten durch die Gabe eines Bisphosphonates signifikant gesenkt werden (7 RCTs), mit einem relativen Risiko (RR) von 0.74 (95% CI 0.62;0.89;  $p = 0.001$ ), wohingegen das Auftreten von nicht vertebra ren Frakturen durch die Gabe eines Bisphosphonates nicht gesenkt werden konnte (6 RCTs) 1.03 (95% CI 0.68;1.56;  $p = 0.90$ ). Für alle skelettalen Ereignisse (skeletal-related events = SREs) zeigt sich eine signifikante Reduktion bei Gabe eines Bisphosphonates im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie HR 0.74 (95% CI 0.63;0.88;  $p = 0.0005$ ).

Eine Verbesserung von Schmerzen (Auswertung von 10 RCT`S) kann durch die Gabe eines Bisphosphonates mit einem gepoolten RR von 0.75 (95% CI 0.60;0.95;  $p = 0.01$ ) erreicht werden.

Als durch Bisphosphonate verursachte Nebenwirkungen wurden in der Cochrane Analyse Osteonekrosen des Kiefers, gastrointestinale Nebenwirkungen und das Auftreten einer Hypokalzämie untersucht [520]. Bei Gabe eines Bisphosphonates im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko eine Kieferosteonekrose zu erleiden (6 RCTs) mit einem gepoolten RR von 4.61 (95% CI 0.99;21.35;  $p = 0.05$ ). Beim Vergleich der verschiedenen Bisphosphonate in einer Netzwerk Metaanalyse (NMA) [520] zeigte sich keine unterschiedliche Häufigkeit im Auftreten einer Kieferosteonekrose. Zusätzlich wird auf die S3- Leitlinie S3-Leitlinie 007/091: Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ) verwiesen (Kapitel Prophylaxe vor Antiresorptiva Therapie 3.3) [521]. Für das Auftreten von gastrointestinalen Symptomen (es wurden alle Symptome erfasst) zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Patienten, welche ein Bisphosphonat erhalten haben im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie mit einem gepoolten RR von 1.23 (95% CI 0.95;1.59;  $p = 0.12$ ). Ebenso war das Auftreten einer Hypokalzämie bei Gabe eines Bisphosphonates im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie nicht erhöht (gepoolten RR von 2.19 (95% CI 0.49; 9.74;  $p = 0.30$ )). Beim Vergleich verschiedener Bisphosphonate in einer NMA ergab sich kein Unterschied im Auftreten einer Hypokalzämie [520].

### Hintergrund

Für den Einsatz des RANK-L Inhibitors Denosumab beim Multiplen Myelom liegen drei randomisierte, kontrollierte Studien vor. In allen Studien wurde als Komparator das Bisphosphonat Zoledronsäure eingesetzt. In der Studie von Raje 2016 [523] und Diel 2015 [524] wurden Patienten mit soliden Tumoren oder einem Multiplen Myelom eingeschlossen, in der Studie von Raje 2018 (Raje, Terpos et al. 2018) nur Patienten mit Multiplen Myelom. In zwei Studien [523], [525] war der primäre Endpunkt die Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE, sekundären Endpunkte waren OS, PFS, sowie alle folgenden SREs und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen. In der Studie von Diel war der primäre Endpunkt das Auftreten der ersten Hyperkalzämie.

Die Studie von Raje 2016 [523] ist eine ad- hoc Analyse der Studie von Henry et.al [526], welche randomisiert den Einsatz von Zoledronsäure ( $n=890$ ) versus Denosumab ( $n=886$ ) bei Patienten mit soliden Tumoren, (nicht eingeschlossen waren Patienten mit Prostata oder Mammakarzinom) und Multiplen Myelom untersucht hat. In dieser Studie zeigt sich eine nicht-Unterlegenheit von Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure im Hinblick auf das Auftreten von SREs, für das OS gab es keine Evidenz für einen Unterschied.

Die Subgruppenanalyse von Raje (2016) [523] umfasst die 180 Patienten mit Multiplen Myelom aus dieser Studie. In dieser Subgruppe zeigt sich kein Unterschied für den

primären Endpunkt der Studie: Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE (HR 1.03; 95% CI 0.68–1.57;  $p=0.9$ ) und Zeit bis zum Auftreten aller folgenden SRE (HR 1.21; 95% CI 0.86–1.71;  $P=0.3$ ), vergleichbar mit den Ergebnissen der Gesamtstudie. Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Subgruppenanalyse Multiples Myelom ein signifikanter Vorteil für die Zoledronsäuregruppe im Vergleich zu Denosumab (HR 2.26; 95% CI 1.13–4.50;  $p=0.014$ ). Dieser Unterschied wird auf Imbalancen in den Baseline Charakteristika der Patienten zurückgeführt. Patienten im Zoledronsäure-Arm hatten häufiger einen ECOG  $<1$  (32% vs. 24%) und ein günstigeres Tumorstadium (ISS 1 14% vs. 10%), mehr Patienten wurden stammzelltransplantiert (25% vs. 17%) oder hatten modernere Therapien (96% vs. 88%). Wohingegen im Denosumab-Arm mehr Patienten mit schlechterer Nierenfunktion (Krea-CL  $\geq 30$ - $<40$  ml/min) (2% vs. 10%) eingeschlossen waren. Als zusätzlicher Faktor für die häufigeren Todesfälle im Denosumab-Arm (8 Pat. im Zoledronsäurearm vs. 19 Pat. im Denosumab Arm  $p=0.02$ ) wurde eine höhere Rate von frühen Ausschlüssen (Monat 3 und 15) aus der Studie (13 Pat., 14% Zoledronsäurearm vs. 6 Pat., 7% im Denosumab Arm) identifiziert. Grund für die frühen Studienausschlüsse waren loss of follow up und Rückzug der Einwilligungserklärung.

In der doppelblind, randomisierten Phase III Studie von Raje (2018) [525] wurde die Gabe von Denosumab versus Zoledronsäure bei Patienten mit Multiplem Myelom mit mindestens einer skelettalen Läsion respektive Osteolyse untersucht. Die primären Endpunkte waren OS, PFS; AE, Zeitpunkt zum Auftreten des ersten SRE in der Studie sowie alle nachfolgenden SRE. Im OS (HR 0.90, 95% CI 0.70–1.16;  $p=0.41$ ), PFS (HR 0.82, 95% CI 0.68–0.99; deskriptive  $p=0.036$ ) sowie für AE (96%/53% AE/SAE im Denosumab-Arm; 97%/56% im Zoledronsäure-Arm) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Für das Auftreten des ersten SRE in der Studie (HR 1.03; 95% CI 0.68–1.57;  $p=0.9$ ) war Denosumab der Zoledronsäure nicht unterlegen. Für das Auftreten des ersten SRE und der nachfolgenden SRE war Denosumab gleichwertig (HR 1.21; 95% CI 0.86–1.71;  $P=0.3$ ). Mit dieser Studie erfolgte die Zulassung von Denosumab auch für das Multiple Myelom.

Zusätzlich wird auf die S3- Leitlinie Supportive Therapie verwiesen (Kapitel Medikamentöse Intervention 10.2.3.3).

15.4	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten ohne Osteolysen, einem solitären Plasmozytom oder einem Smoldering Myeloma <b>sollte kein</b> Bisphosphonat oder RANK-L Inhibitor gegeben werden.
	Konsens
15.5	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Multiplem Myelom und einer Osteopenie oder Osteoporose ohne Nachweis von Osteolysen <b>kann</b> ein in dieser Indikation zugelassenes Bisphosphonatpräparat in der für diese Indikation empfohlene Dosierung eingesetzt werden.
	Konsens



### Hintergrund

In der Cochrane Analyse wurden bei 14 der 23 RCT`S keine Angaben zur Anzahl der bestehenden ossären Läsionen gemacht. Bei 2 von 23 Studien wurden Patienten mit ossären Läsionen, gleich welcher Anzahl, eingeschlossen, bei 7 der 23 Studien wurden Patienten mit mindestens einer Läsion eingeschlossen. Die Bewertung des Nutzens einer Bisphosphonattherapie bei Patienten ohne Vorliegen von Skelettkomplikationen kann somit nur indirekt sein und leitet sich aus dem gezeigten Nutzen bei Patienten mit skelettalen Komplikationen ab.

In den ASCO Guidelines von 2018 [528] wird bei Vorliegen einer Osteopenie ohne Nachweis von Osteolysen bei Patienten mit solitärem Plasmozytom, Smoldering Myelom oder einem indolenten Myelom die Gabe von Bisphosphonaten nicht empfohlen. Bei Patienten mit Multiplem Myelom und einer Osteopenie ohne Nachweis von Osteolysen wird vom Expertenpanel eine Bisphosphonatgabe unterstützt [528]. In den Guidelines der International Myeloma Working Group (IMWG) ist die Bisphosphonatgabe für symptomatische Patienten ohne Osteolysen im konventionellen Röntgen eine „kann“ Empfehlung (IB) mit dem Vermerk das der Nutzen für Patienten ohne Nachweis von knöchernen Läsionen im MRT oder PET-CT nicht belegt ist. Für asymptomatische Patienten mit Multiplem Myelom ohne ossären Befall wird eine Bisphosphonatgabe nicht empfohlen [527].

Nicht alle Bisphosphonate sind in Deutschland zur Therapie einer Osteoporose/Osteopenie zugelassen.

15.6	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit Multiplem Myelom ohne Osteolysen <b>sollen</b> RANKL-Inhibitoren <b>nicht</b> angewandt werden.
	Starker Konsens

### Hintergrund

In allen randomisierten kontrollierten Phase III Studien zum Multiplen Myelom [526], [515], [523] [525], die den Einsatz von Bisphosphonaten versus Denosumab verglichen haben, war als Einschlusskriterium das Vorliegen einer skelettalen Läsion respektive Osteolyse gefordert. Daher lässt sich daraus keine evidenzbasierte Empfehlung ableiten.

Denosumab ist in Deutschland beim Multiplen Myelom aufgrund der gezeigten Nichtunterlegenheit gegenüber Zolderonsäure bei Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer nachgewiesenen Osteolyse zugelassen [525]. Bei Patienten mit Multiplem Myelom ohne Osteolysen liegen keine Daten vor.

Bisphosphonate werden in der Regel gut vertragen, die Gabe kann aber mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Osteonekrosen des Kiefers, Nephrotoxizität und Hypokalzämie assoziiert sein. Die Inzidenz der Kieferosteonekrose steigt mit der kumulativen Dosis und liegt für Patienten mit einer Behandlungsdauer von 4-12 Monate bei 1.5%, bei 37-48 Monaten bei 7.7% [529]. Das optimale Dosierungsintervall für Bisphosphonate ist unklar, der Abstand von 3-4 Wochen ist eher empirisch als durch pharmakokinetische Studien festgelegt.

Zur Frage des Dosierungsintervalles von Bisphosphonaten beim Multiplen Myelom liegt eine Studie vor. In der Studie von Himmelstein et. al (2017) [530] mit 1822 Patienten (Pat. mit Mammakarzinom n= 833, Prostatakarzinom n= 674, Myelom n= 270, andere

n= 40) wurde überprüft, ob die Gabe von Zoledronsäure alle 12 Wochen ausreichend ist, um das Auftreten von SREs gleichermaßen zu verhindern. Als primärer Studienendpunkt wurde die Anzahl an Patienten erfasst, die mindestens ein SRE (Strahlentherapie oder Operation des Knochens, Frakturen, Kompression des Rückenmarks) innerhalb von 2 Jahren erlitten. Der Anteil an Patienten, die während des Studienzeitraums  $\geq 1$  SRE erlitten war in beiden Gruppen nahezu identisch: 29 % der Patienten, die Zoledronsäure monatlich erhielten (260/911) und 28 % der Patienten mit einem dreimonatigen Applikationszyklus (95 % KI: -3,35-5,1 %,  $p = 0,79$ ). Des Weiteren konnten innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Tumorart, Schmerzscores, Performance-Status, Osteonekrosen des Kiefers oder Zeit bis zum Auftreten eines SREs festgestellt werden.

Zum Dosierungsintervall von Densoumab beim Multiplen Myelom liegen aktuell keine kontrolliert randomisierte Studien vor. Die aktuell laufende Studie der Schweizer Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) untersucht dies für solide Tumoren in der SAKK 96/12 Studie.

Zur Prävention und zum Management von Zahnkomplikationen unter Bisphosphonaten oder RANKL- Inhibitoren wird auf die Leitlinie Supportive Therapie verwiesen (Kapitel Medikamentöse Interventionen 10.2.4).

15.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine zeitlich unbeschränkte Gabe eines Bisphosphonates beim Multiplen Myelom <b>sollte nicht</b> erfolgen.
	Starker Konsens

Die Dauer der Bisphosphonatgabe beim Multiplen Myelom ist nicht gut untersucht In der Cochrane Analyse [520] zeigte eine zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalyse zur Dauer der Therapie (unbestimmt versus 0-24 Monate) keinen Unterschied für alle Outcomes bis auf das Auftreten von nicht vertebralem Frakturen.

Die einzige RCT Studie dazu ist die Studie von McCloskey [531]. Diese konnte in einer kleinen Subgruppenanalyse bei Patienten ohne initiale Skelettläsionen einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit Clodronattherapie im Vergleich zu Patienten im Placebo Arm zeigen. Weitere 4 RCTs mit einer Therapiedauer von 0-24 Monaten zeigten keinen Vorteil für eine unbegrenzte Bisphosphonattherapie [520].

## 15.1.2. Infektionsprophylaxe

Zur Prävention und Management einer Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) Infektion wird auf die jeweils gültige Version der AWMF-Leitlinie zu Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen (Register-Nr. 018 - 037, verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-037.html>) verwiesen.

15.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Impfung gegen <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Influenza</i> <b>soll</b> bei Patienten mit Multiplem Myelom zusätzlich zu den Standardimpfungen (für chronisch kranke Menschen) erfolgen.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Patienten mit Multiplem Myelom sind häufig > 60 Jahre und zusätzlich durch die zugrundeliegende Erkrankung und die durchgeführte Tumorthherapie immunsupprimiert. Für Patienten > 60 Jahre und für immunsupprimierte Patienten wird von der STIKO zusätzlich zu den Standardimpfungen eine Impfung gegen Influenza und Pneumokokken empfohlen. Eine Impfung gegen *H. Influenzae* ist in den Leitlinien der AGIHO (Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie) und DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) eine Grad IIC Empfehlung [532].

Der Zeitpunkt der Impfung ist, wenn möglich vor Beginn der Therapie bzw. vor zusätzlichen immunsuppressiven Maßnahmen zu wählen. Eine Studie von 2002 konnte zeigen, dass bei Patienten mit Multiplem Myelom die Impfantwort nach einer Impfung gegen *S. pneumoniae* und *H. influenzae* ungenügend war und nur bei 19% (9/48) der Patienten protektive Impftiter erreicht werden konnten [533]. Für die Influenza Impfung gibt es Hinweise, dass eine sequenzielle Impfung bessere Impfergebnisse bei Patienten mit Multiplem Myelom erzielen kann [534].

Nach erfolgter autologer Stammzelltransplantation ist ein erneuter Impfschutz notwendig (siehe Kapitel 17.1).

15.9	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine antiinfektiöse Prophylaxe <b>soll</b> abhängig von der durchgeführten Therapie, den individuellen sowie krankheits- und therapieassoziierten Risikofaktoren erfolgen.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Patienten mit Multiplem Myelom haben bedingt durch das höhere Alter, Immundefekte durch die zugrundeliegende Erkrankung, begleitende Komorbiditäten und therapieassoziierte Toxizitäten ein erhöhtes Infektionsrisiko [535]. Infektiöse Komplikationen sind die häufigste Todesursache und treten insbesondere zu Beginn der Erkrankung in den ersten 4 Monaten auf [536], [542].

Unter konventionellen Chemotherapieregimen kommt es bei älteren Kombinationen wie z.B. Melphalan/Prednison häufig zu Bakteriämien und Pneumonien mit *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, oder *Escherichia coli* [544]. Auch höhere Dosen von Dexamethason (40 mg versus 20 mg) sind mit einem höheren Risiko für bakterielle Infektionen verbunden [539]. Unter systemischen Steroiden und Therapien mit CD4/CD8 Inversion steigt zusätzlich das Risiko einer *Pneumocystis jirovecii* Infektion [545], [537]. Bei der Gabe von Lenalidomid oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ist insbesondere in den ersten Monaten die Infektionsrate erhöht [541], [540]. Für Thalidomid in Kombination mit Prednison und Melphalan ist keine erhöhte Infektionsrate beschrieben [543]. Unter Proteasom-inhibitoren sind bakterielle Infekte nicht gehäuft, allerdings zeigen sich durch den T-Zell vermittelten immunsuppressiven Effekt oft Reaktivierungen von *Varizella Zoster* Infektionen [547], [546].

Bei Kombinationstherapien mit monoklonalen Antikörpern ist die Rate an Infektionen des oberen Respirationstraktes unter Daratumumab leicht erhöht [538], bei Kombinationen mit Elotuzumab scheint es zu keiner signifikanten Erhöhung der Infektionsrate zu kommen (Lonial, Dimopoulos et al. 2015). Dies wird durch eine Metaanalyse unterstützt, bei der sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Infektionsrate (Pneumonie) bei AK-Kombinationen (Daratumumab, Elotuzumab) im Vergleich zu AK-freien Kombinationen zeigte [465].

In einer randomisierten, doppelt-blind, placebokontrollierten Studie aus Grossbritannien konnte bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom durch eine 12-wöchige Levofloxazin Prophylaxe (2x 250 mg p.o.) gleichzeitig mit Beginn der myelomspezifischen Therapie die Rate an febrilen Episoden sowie die Mortalität im Vergleich zu Placebo signifikant gesenkt werden [548]. Zur Infektionsprophylaxe bei den spezifischen Therapien und autologer Stammzelltransplantation wird auf die jeweiligen Kapitel verwiesen.

15.10	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Eine Immunglobulinsubstitution <b>solte</b> bei Patienten mit Multiplem Myelom mit Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden Infekten erfolgen.  *CAVE: Zulassung nur bei bestimmten Indikationen
GRADE	[549]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Infektionsreduktion
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: <b>not reported</b>
	Konsens

### Hintergrund

Infektionen sind eine der häufigsten Erkrankungsursachen beim Multiplem Myelom und eine der Haupttodesursachen [535]. Die Ursache der Infektanfälligkeit beim Multiplem Myelom ist multifaktoriell, wobei sich am häufigsten eine Hypogammaglobulinämie zeigt. In einer populationsbasierten, schwedischen Studie mit 9253 Patienten mit Multiplem Myelom, welche zwischen 1988 und 2004 diagnostiziert worden waren und bis 2007 beobachtet wurden, zeigte sich im Vergleich mit 34.932 gematchten Kontrollen ein 7-fach erhöhtes Risiko einer Infektion für Patienten mit Multiplem

Myelom. Dabei war das Risiko einer bakteriellen Infektion 7-fach (7.1; CI 95% 6.8–7.4), für eine virale Infektion 10-fach (CI 95% 10.0; 8.9–11.4) erhöht. Nach einem follow-up von einem Jahr zeigte sich bei 22% aller Todesfälle als Ursache eine Infektion [550]. Bei Patienten mit Erstdiagnose oder im Rezidiv eines Multiplen Myeloms zeigten sich virale, Pilz- und bakterielle Infektionen. Bei Patienten in einer stabilen bzw. „Plateau“-Phase zeigten sich überwiegend Infektionen mit *S. pneumoniae* oder *H. influenzae*, welche typisch für einen Defekt in der humoralen Immunität sind [551]. Zu beachten ist, dass diese Daten überwiegend vor Einführung der neuen, immunaktiven Therapeutika wie Proteasom-Inhibitoren und monoklonale Antikörper erhoben worden sind.

In einer älteren Cochrane Analyse von 2008 konnte nach Auswertung von 10 RCTs kein Überlebensvorteil für die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen (CLL; Multiplem Myelom) gezeigt werden, allerdings ergab sich eine wesentliche Reduktion der Infektionsraten [551]. In einer Meta-Analyse von 2009 bei Patienten mit CLL und Multiplem Myelom wurden 9 RCTs ausgewertet, welche die Gabe von IVIG versus Kontrolle verglichen hatten [549]. Der primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität sowie schwere Infektionen. Ein Überlebensvorteil für die Patienten mit IVIG konnte ebenfalls nicht gezeigt werden RR 1.36 (95% CI 0.58–3.19, 2 Studien), allerdings zeigte sich eine signifikante Reduktion von schweren Infektionen RR 0.45 (95% CI 0.27–0.75, 3 Studien) und eine signifikante Reduktion von klinisch dokumentierten Infektionen RR 0.49 (95% CI 0.39–0.61, 3 Studien). Im IVIG Arm traten häufiger unerwünschte Nebenwirkungen (erhöhte Rate an Hypokalzämien, gastrointestinaler Toxizität und Nierenfunktionseinschränkungen) auf, eine Unterbrechung der IVIG Gabe war jedoch nicht notwendig.

Drei kleinere nicht randomisierte Studien konnten ebenfalls einen Effekt auf die Infektionsrate bei Patienten mit sekundärem Immundefekt (SID) zeigen. Eine retrospektive Kohortenstudie von 2015 untersuchte Patienten, die an CLL, FL oder MM erkrankt waren mit einem sekundären Antikörpermangels oder einem IgG-Subklassenmangel und verglich Patienten mit (n = 57, MM n = 22) und ohne (n = 167; MM n = 69) IVIG [552]. Ein Überlebensvorteil konnte für die substituierten Patienten nicht gezeigt werden, die Infektionsrate ging bei 46% der substituierten Patienten zurück. In einer unizentrischen Kohortenstudie von 2017 [553] mit 307 Patienten, konnte die 1-Jahres Infektionsrate von 82% vor IVIG oder s.c. Immunglobulinen auf 21% unter Immunglobulin Substitution gesenkt werden. Eingeschlossen waren Patienten mit CLL, MM, indolenten Lymphomen, non-Hodgkin Lymphomen oder HIV. Die dritte Studie von 2010 mit nur 47 Patienten (Patienten mit Multiplem Myelom unter Therapie und rezidivierenden moderaten Infekten) zeigte ebenfalls eine signifikante Reduktion der Infektionen bei IVIG substituierten Patienten mit einem relativen Risiko von 0.13 (95% CI 0.09; 0.19; p<0.001).

In Deutschland sind Immunglobuline zugelassen je nach Präparat entweder bei:

Hypogammaglobulinämie und rezidivierenden bakteriellen Infektionen bei Patienten mit multiplem Myelom in der Plateauphase, die nicht auf eine Pneumokokkenimmunisierung angesprochen haben.

oder bei:

sekundärem Immundefekt (SID) bei Patienten mit schweren oder rezidivierenden Infektionen, unwirksamer antimikrobieller Behandlung, fehlender Impfantwort einer IgG-Konzentration im Blut von < 4 g

Von der Bundesärztekammer wird in der Querschnittsleitlinie zur Hämotherapie (Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, überarbeitete Auflage 2014) bei Patienten mit Multiplem Myelom und sekundärem

Antikörpermangel und klinisch relevanten Infekten eine Immunglobulinsubstitution mit einer 1A Empfehlung („soll“) erfolgen. Diese Empfehlung stützt sich auf die signifikante Reduktion von schweren Infekten durch den prophylaktischen Einsatz von Immunglobulinen. Da in der hier konsentierten Empfehlung die Gesamtmortalität mit betrachtet wurde, weicht die Empfehlung von Der der Bundesärztekammer ab.

### 15.1.3. Thromboembolieprophylaxe

15.11	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit multiplen Myelom, welche eine Therapie mit Thalidomid, Lenalidomid, oder Pomalidomid in Kombination mit Chemotherapie und/oder Dexamethason erhalten <b>soll</b> bei niedrigem Risiko eine Thromboseprophylaxe mit ASS, bei hohem Risiko mit niedermolekularem Heparin durchgeführt werden.  Risikofaktoren siehe Tabelle "Risikofaktoren und Biomarker für Tumorassoziierte Thromboembolie".
	Starker Konsens

Cancer Related	Treatment Related	Patient Related	Biomarkers
Primary site	Chemotherapy	Older age	Platelet count ( $\geq 350,000/\mu\text{L}$ )
Stage (higher for advanced stage)	Antiangiogenic agents (eg, thalidomide, lenalidomide)	Race (higher in African Americans; lower in Asians/Pacific Islanders)	Leukocyte count ( $> 11,000/\mu\text{L}$ )
Cancer histology (higher for adenocarcinoma than squamous cell)	Hormonal therapy	Medical comorbidities (infection, renal disease, pulmonary disease, arterial thromboembolism)	Hemoglobin ( $< 10 \text{ g/dL}$ )
Time after initial diagnosis (highest in first 3 to 6 months)	Erythropoiesis-stimulating agents Transfusions Indwelling venous access devices Radiation therapy Surgery $> 60 \text{ min}$	Obesity History of VTE Diminished performance status Inherited prothrombotic mutations	

Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.

**Abbildung 5: Risikofaktoren und Biomarker für Tumorassoziierte Thromboembolie (nach Mandalà, Falanga et al. 2011))**

#### Hintergrund

Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Tumorpatienten ein ca. 7-10 fach erhöhtes Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) (0.7 % versus 7%). Bei hämatologischen Patienten ist das Risiko ca. 28fach erhöht, Patienten mit Multiplen Myelom weisen das höchste Risiko für ein thromboembolisches Ereignis auf [555].

Bei einer Monotherapie mit Immunmodulatorischen Substanzen wie Thalidomid, Lenalidomid, oder Pomalidomid (IMiDe) ist die Inzidenz von VTE bei Erstdiagnose und im Rezidiv eines Multiplen Myeloms nicht erhöht und liegt bei 2-4%. Bei einer Kombinationstherapie insbesondere mit Dexamethason liegt die Inzidenz für eine VTE bei Neudiagnose für Thalidomid bei 14-26% und bei 5-75% für Lenalidomid. Im Rezidiv liegt die Inzidenz für Thalidomid bei 2-8% für Lenalidomid bei 8-16% und 2-3% für Pomalidomid [554]. Dabei steigt das Risiko mit zunehmender Dexamethasondosis. Bei der Kombination von Thalidomid mit Chemotherapie zeigt sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine VTE bei Erstdiagnose (10-35%) und im Rezidiv (4-15%). Für die Kombination von Lenalidomid mit einer Chemotherapie liegen für die Erstlinientherapie

keine Daten ohne Thromboseprophylaxe vor, für die Rezidivtherapie liegt die Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen von thromboembolischen Ereignissen bei 8-16% (Palumbo, Rajkumar et al. 2008). In der ersten Studie mit Pomalidomid bei rezidiviertem bzw. refraktärem Multiplem Myelom zeigte sich bei Monotherapie eine Rate von 3% thromboembolischen Ereignissen bei Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason von 2%. Bei allen Patienten erfolgte eine ASS Prophylaxe. Die niedere Inzidenz eines thromboembolischen Ereignisses unter einer ASS Prophylaxe, bei Kombination von niedrig (2%) oder hochdosiertem (3%) Dexamethason mit Pomalidomid wurde in der Studie von St. Miguel bestätigt [558].

Bei der Kombination von Pomalidomid/ Bortezomib und Dexamethason traten bei 16% thromboembolische Komplikationen auf (1% TVT, 11% LE) im Vergleich zu <1% bei Therapie mit Bortezomib und Dexamethason [508]. Patienten dieser Studie erhielten entweder eine Prophylaxe mit ASS oder NMH unabhängig vom Therapiearm, 70% aller Patienten erhielten nur eine ASS Prophylaxe. Ob die erhöhte Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen der Kombination von Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason liegt oder die Thromboseprophylaxe nicht ausreichend war ist unklar.

Zur Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Multiplem Myelom und IMiD Therapie gibt es zwei randomisierte Studien. In der Studie von Palumbo [556] wurden neu diagnostizierte Patienten nach Transplantierbarkeit stratifiziert und mit einem thalidomidhaltigen Regime behandelt (transplantabel: VTD vs. TD, nicht transplantabel: VMPT-VT vs. VT). Die Thromboseprophylaxe erfolgte randomisiert mit ASS 100 mg, Warfarin 1.25 mg/die oder Enoxaparin 40 mg/die. 43 (6.5%) Patienten hatten akute Ereignisse (thromboembolisch, kardiovaskulär oder plötzlicher Tod in den ersten 6 Monaten davon 8,2% in der Warfarin Gruppe, 6.4% in der ASS und 5% in der NMH Gruppe. Patientin mit hohem Risiko (VTE in der Vorgeschichte, Herzerkrankung, schlecht eingestellter Diabetes, Infektionen oder Immobilisation) waren nicht in der Studie eingeschlossen [556]. In der zweiten Studie wurden Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom und Therapie mit Lenalidomid und low dose Dexamethason Induktion gefolgt von einer Lenalidomid- Melphalan- Prednison Konsolidierung randomisiert in low dose ASS 100 mg oder Enoxaparin 40 mg. Die Inzidenz einer tiefen Beinvenenthrombose war 2.27 % in der ASS Gruppe und 1.20 % in der NMH Gruppe, eine Lungenembolie zeigte sich bei 1.7% in der ASS Gruppe und bei keinem Patienten in der NMH Gruppe [557]. In dieser Studie war nur ein kleiner Anteil von Patienten mit Risikofaktoren (Diabetes mellitus, art. Hypertonie, Dyslipidämie) eingeschlossen (ASS 10%, NMH 6%), nur 2% aller Patienten hatten mehr als 2 Risikofaktoren.

Daten zur Thromboembolieprophylaxe bei Lenalidomid Erhaltungstherapie liegen nur indirekt aus Therapieoptimierungsstudien vor. In Analogie zur Prophylaxe bei der Monotherapie mit Lenalidomid kann indirekt geschlossen werden, dass das Thromboembolierisiko ohne zusätzliche Gabe von Dexamethason nicht erhöht ist. Zusätzlich sind viele Patienten in kompletter Remission. In der Studie von Attal et.al. welche eine Lenalidomid Erhaltungstherapie versus keine Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation untersuchte zeigten sich im Lenalidomid Arm tiefe Beinvenenthrombosen bei 6% der Patienten im Vergleich zu 2% in der Placebo Gruppe. Eine Thromboseprophylaxe wurde in dieser Studie nicht durchgeführt (p=0.01) [430]. Die Studie von Palumbo mit nicht transplantablen Patienten, welche nach einer Induktionstherapie mit MP oder MPR entweder ein Placebo oder eine Lenalidomid Erhaltungstherapie erhielten, kam es bei 3% im Lenalidomid im Vergleich zu 1% im MP Arm zu einer tiefen Beinvenenthrombose. In dieser Studie hatten alle Patienten während der Induktion eine ASS Prophylaxe während der Erhaltungstherapie lag die Prophylaxe

im Ermessen des behandelnden Arztes [367]. Eine Entscheidung, ob die Thromboseprophylaxe während der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid weitergeführt wird, kann daher nur individuell, abhängig von den vorliegenden Risikofaktoren (z.B. Remissionsstatus, stattgehabte LE, erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse) getroffen werden.

#### 15.1.4. Anämie

Bei Patienten mit Tumorerkrankungen tritt sehr häufig eine Anämie auf. Diese kann durch die Tumorerkrankung selbst oder die tumorspezifische Therapie bedingt sein.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom ist das Vorliegen einer meist normochrom normozytären Anämie ein Leitsymptom und liegt bei Erstdiagnose in ca. 70% der Fälle vor. Die Anämie ist meist moderat, nur ein kleiner Teil der Patienten hat einen Hb < 8g/dl [28]. Die Genese der Anämie beim Multiplen Myelom ist meist eine Bildungsstörung bei Erythropoetinmangel aufgrund einer gleichzeitig bestehenden Niereninsuffizienz, oder eine Knochenmarkinfiltration mit Verdrängung der gesunden Hämatopoese. Häufig ist die Anämie dabei stärker ausgeprägt als die Niereninsuffizienz bzw. die Knochenmarkinfiltration erwarten lassen so dass zusätzlich eine Zytokin-vermittelte Knochenmarksuppression durch das Multiple Myelom vermutet wird [561], [559], [560].

Grundsätzlich unterscheidet sich das Management einer Anämie beim Multiplen Myelom nicht wesentlich von einer Anämie bei anderen Tumorerkrankungen, so dass im Weiteren auf das Kapitel 3. Tumorthapieinduzierte Anämie der S3 Leitlinie Supportive Therapie verwiesen wird.

#### 15.1.5. Diarrhoe (spezifisch)

15.12	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Lenalodomid-induzierter Diarrhoe <b>kann</b> ein Gallensäurebinder eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Diarrhoe beim Multiplen Myelom kann unterschiedliche Ursachen haben und ist häufig multifaktoriell bedingt. Ein eingeschränktes Immunsystem durch das Myelom die applizierte Chemotherapie, erfolgte Stammzelltransplantation, Chemotherapeutika, Nahrungsergänzung, Infektionen, eine Graft versus host Reaktion nach allogener Stammzelltransplantation, Stress oder die Erkrankung an sich können Diarrhoen auslösen [562]. Als Konsequenz können Elektrolytstörungen, Malabsorption mit konsekutiver Mangelernährung und Gewichtsverlust sowie eine eingeschränkte Lebensqualität folgen.

Hier soll nur auf die therapieinduzierte Diarrhoe beim Multiplen Myelom eingegangen werden zur weiteren Abklärung und Diagnostik einer Diarrhoe bei onkologischen Patienten wird auf die Leitlinie supportive Therapie Kapitel Diarrhoe verwiesen.

Panobinostat verursacht bei Patienten mit Multiplen Myelom in 10-20% akute Diarrhoen [563], für Bortezomib wird eine Rate 6-9% therapieassoziierter Diarrhoe beschrieben [564]. Unter Lenalidomid kann es dagegen zu einer stark verzögert auftretenden Diarrhoe nach einer mittleren Therapiedauer von 17-24 Monaten kommen. Als Ursache werden entzündliche Veränderungen der Darmschleimhaut mit



lymphozytären Infiltraten sowie eine gestörte Gallensäuren Absorption postuliert. Häufig führt dies zu einer Dosisreduktion bzw. zum Absetzen der Lenalidomid Therapie. Ein kleine Fallserie mit 12 Patienten konnte zeigen das die Gabe eines Gallensäurenbinders zu einer Besserung der Diarrhoe führt [565].

## 15.2. Schmerztherapie (unabhängig vom Krankheitsstadium)

Prof. Dr. Steffen Simon, Dr. Christina Gerlach, Dr. Christina Ramsenthaler, Anne Pralong

15.13	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom unabhängig des Krankheitsstadiums und mit Schmerzen <b>soll</b> eine wirksame und leitliniengerechte Schmerztherapie durchgeführt werden.  Verweis auf Kapitel „Tumorschmerz“ der S3-Leitlinie Palliativmedizin.
	Starker Konsens

15.14	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom <b>sollten</b> unabhängig des Krankheitsstadiums NSAR wegen potenzieller Nierenschädigung <b>nicht</b> eingesetzt werden.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Es wird auf das Kapitel medikamentöse Tumorschmerztherapie der S3-Leitlinie Palliativmedizin des Onkologischen Leitlinienprogramms verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

Schmerz ist ein relativ häufiges Symptom bei Patienten mit multiplem Myelom, dessen Prävalenz im Studienvergleich eine hohe Bandbreite aufweist. In einer Metaanalyse betrug die gepoolte/gebündelte Prävalenz von Schmerz 58,6% (95% CI: 8,8;95,2) und die Prävalenz von schweren Schmerzen 44,7%, (95% CI: 2,2;97,7) [566]. Neben den häufigen nozizeptiven Schmerzen, die mit den durch das multiple Myelom verursachten Knochenläsionen (inkl. Frakturen) assoziiert sind, können auch neuropathische Schmerzen auftreten. Die Pathogenese der neuropathischen Schmerzen kann sehr unterschiedlich sein (kompressiv, z.B. durch epidurale Spinalkanalkompression; durch die Knochenläsionen und damit verbundener nervaler Beteiligung; oder aufgrund peripherer Neuropathie, z.B. durch Amyloidose oder als Nebenwirkung der tumorspezifischen Therapien) [570], [258].

Eine adäquate Schmerzbehandlung setzt die Erfassung der Schmerzsymptomatik voraus. Anamnese und klinische Untersuchung als Bestandteil einer Basisdiagnostik haben als Ziel, die Ausbreitung und Dynamik der Schmerzen, die Schmerzätiologie, den Schmerztyp (nozizeptiv, neuropathisch) und die Schmerzintensität zu erfassen. Diese

Parameter sind zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung regelmäßig zu messen. Fragebögen können sinnvoll eingesetzt werden [573].

Die Behandlungsstrategie schließt eine kausale und eine symptomatische Schmerzbehandlung ein. Zur kausalen Schmerztherapie wird insbesondere auf das [Kapitel 15.1.1](#) Antiresorptive Therapie und [Kapitel 13.3](#) Indikation zur Strahlentherapie verwiesen. Die symptomatische Therapie soll leitliniengerecht und parallel zu tumorspezifischen Therapien durchgeführt werden. Hiermit soll eine für den Patienten akzeptable Lebensqualität im Lauf seiner gesamten Erkrankung erreicht werden.

### Pharmakologische Schmerztherapie

Neben nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Physiotherapie oder psychotherapeutische Verfahren stellt die medikamentöse Therapie einen zentralen Bestandteil für eine adäquate analgetische Behandlung dar. Zur pharmakologischen Schmerztherapie wird auf die S3-LL Palliativmedizin [573] sowie auf die WHO-Empfehlungen [578] verwiesen und eine kurze Zusammenfassung im Folgenden gegeben.

#### Opioidthherapie

Die Wahl und Dosierung der Analgetika orientiert sich an der Schmerzintensität. Bei Patienten mit leichten bis mittleren Schmerzen oder bei Patienten, bei denen eine Therapie mit Nicht-Opoiden unzureichend ist, soll eine Therapie mit schwachen oder niedrig dosierten starken Opoiden in Kombination mit Nicht-Opoiden begonnen werden. Es wird keine strenge Befolgung der traditionellen Dreier-WHO-Stufentherapie mehr empfohlen: In der WHO-Leitlinie wird mittlerweile kein Unterschied mehr zwischen Stufe-II- und Stufe-III-Opoiden gemacht. Patienten mit mittleren bis starken Schmerzen sollen starke Opioide erhalten [575].

Als schwache Opioide werden in Deutschland häufig Tramadol sowie Tilidin in fester Kombination mit Naloxon (Tilidin/Naloxon) verwendet [567]. Im Vergleich zu diesen Präparaten zeigt Codein eine deutlich geringere Effektivität und eine starke Variabilität im Metabolismus und sollte aus diesem Grund in Deutschland nicht als schwaches Opioid eingesetzt werden, obwohl es international oft empfohlen wird [573].

Als starke Opioide der ersten Wahl werden Morphin, Oxycodon oder Hydromorphon empfohlen, wobei die Evidenz keinen bedeutsamen Unterschied in der Wirksamkeit dieser verschiedenen Opioide zeigt [571], [574], [573]. Die Wahl soll sich an die pharmakokinetischen Eigenschaften, die Kontraindikationen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie an das individuelle Ansprechen des Patienten orientieren [575]. Levomethadon wird aufgrund seines komplexen pharmakokinetischen Profils mit einer unvorhersehbaren Halbwertszeit nicht als Erstlinien-Therapie eingesetzt. Transmucosales Fentanyl wird aufgrund seines schnelleren Wirkeintritts v.a. in Fällen von Durchbruchsschmerzen empfohlen [576], [577], [573], allerdings nur bei Patienten in stabiler Schmerzsituation [575]. Desweiteren soll transmucosales Fentanyl nur von erfahrenem ärztlichen Personal bzw. unter dessen Anleitung angewendet werden [575]. Fentanyl und Buprenorphin bilden keine aktiven Metaboliten und können aus diesem Grund als erste Wahl bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz mit glomerulärer Filtrationsrate < 30 ml/min in niedrigen Anfangsdosierungen und nachfolgender vorsichtiger Titration verabreicht werden [573].

Für die Einstellung der Opioidthherapie können nicht-retardierte oder retardierte Applikationsformen gewählt werden. Die Dauermedikation ist mit einer schnellwirkenden Bedarfsmedikation zu ergänzen [575], [573].

### Nicht-Opiode

In der allgemeinen Tumorschmerztherapie werden als Nicht-Opiode NSAR, Metamizol und Paracetamol allein oder in Kombination mit Opioiden eingesetzt. Eine solche Kombination hat als Ziel, eine bessere Analgesie und/oder eine Verringerung der Opioid-Dosis zu erreichen [573].

NSAR sollten bei Patienten mit multiplem Myelom aufgrund der damit assoziierten Niereninsuffizienz nicht eingesetzt werden. Die potentiell schädigenden Effekte von NSAR auf die Nierenfunktion sind bekannt [568]. Diese Empfehlung basiert auf allgemeine Vorsichtsmaßnahmen und pharmakologischen Kenntnissen und nicht auf direkter Evidenz.

Bei Patienten, bei denen der Einsatz von NSAR eine gute Wirksamkeit zeigt (v.a. bei den Knochenläsionen), kann unter Umständen von der o.g. negativen Empfehlung abgewichen werden und NSAR kurzfristig eingesetzt werden. Auch bei Patienten mit einer sehr begrenzten Lebenszeiterwartung, die von NSAR gut profitieren und bei denen die potenziellen renalen Nebenwirkungen sich nicht vor dem Tod klinisch manifestieren werden, kann der Einsatz dieser Nicht-Opiode in Betracht gezogen werden.

### Adjuvantien bei neuropathischen Schmerzen

Amitriptylin, Gabapentin oder Pregabalin werden bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen empfohlen, die nur teilweise auf Opioid-Analgetika ansprechen. Bei der Kombination eines Opioids mit Amitriptylin, Pregabalin oder Gabapentin sind beide Präparate vorsichtig zu titrieren, um ZNS-Nebenwirkungen zu vermeiden [569], [572], [573]. Die Dosierung muss an die Nierenfunktion angepasst werden.

## 15.3. Psychoonkologie

Dr. Bianca Senf, Dirk Lang

Im Kontext einer psychoonkologischen Versorgung von Patienten mit Multiplen Myelom und für detaillierte Informationen wird grundsätzlich auf die S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>).

Wörtliche Zitationen sind durch Anführungszeichen kenntlich gemacht. Letzter Stand LL: 2014, aktuelle Fassung wird derzeit überarbeitet, Link: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-051OL.html>). Diese umfasst insgesamt 13 Themenbereiche:

- Informationen zur Leitlinie
- Einführung
- Definition und Grundprinzipien der Psychoonkologie
- Strukturelle Voraussetzungen psychoonkologischer Versorgungsbereiche
- Psychosoziale Belastungen
- Psychische Komorbidität
- Diagnostik
- Psychoonkologische Interventionen
- Ergänzende Therapien
- Besonderheiten einzelner Diagnosegruppen und ihrer Behandlung
- Patientenzentrierte Kommunikation
- Qualitätssicherung
- Qualitätsindikatoren

15.15	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom und deren Angehörigen <i>soll</i> die psychoonkologische Versorgung ambulant wie auch stationär angeboten werden, analog den Empfehlungen der S3-Leitlinie Psychoonkologie.
	Starker Konsens

Einzelne, zentrale Themen werden ergänzend kurz zusammengefasst. Für Patienten mit Multiplen Myelom wurden keine, von der S3-Leitlinie spezifischen Evidenzen gefunden.

### 15.3.1. Definition und Grundprinzipien

#### Psychoonkologie

Die Psychoonkologie, oder auch Psychosoziale Onkologie beschäftigt sich als Teildisziplin der Onkologie mit dem Erleben und Verhalten sowie den sozialen Ressourcen von Krebspatienten im Zusammenhang mit ihrer Krebserkrankung, deren Behandlung sowie damit einhergehenden Problembereichen. Dabei werden nicht nur die direkt betroffenen Patienten, sondern auch deren Angehörigen und das soziale Umfeld miteingeschlossen. Psychoonkologische Unterstützungsangebote richten sich im Sinne von Fort- und Weiterbildungs- sowie Supervisionsangeboten ebenso an das interdisziplinär und multiprofessionell behandelnde Personal [580], [581], [579].

#### Ziele

„Psychoonkologische Maßnahmen betreffen psychische und soziale Problembereiche sowie Funktionsstörungen. Dabei dienen sie der Krankheitsverarbeitung, der Verbesserung der psychischen Befindlichkeit sowie der Begleit- und Folgeproblematik Medizinischer Diagnostik oder Therapie, der Stärkung sozialer Ressourcen und nicht zuletzt der Erhöhung der Lebensqualität von Patienten und deren Angehörigen [579], Holland JC 2010).“

#### Aufgabenbereiche und Maßnahmen

15.16	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Jedem Patienten und Angehörigen <i>soll</i> von Diagnosestellung an Psychoonkologische Beratung angeboten werden.
	Starker Konsens

Bedarfsgerechte psychosoziale Beratung, Information, Krisenintervention, sowie Psychoedukation sind in allen Phasen einer Krebserkrankung Bestandteil psychoonkologischer Aufgabenbereiche. Die supportiv ausgerichtete Behandlung fokussiert dabei zunächst die Patientenrolle sowie einen ressourcenorientierten Ansatz [583], [579], Holland 2010, [582]. Als ergänzende Verfahren zu dem bisher Genannten gelten eine psychopharmakologische Behandlung sowie Ergo-, Physio- und Bewegungstherapie.

## 15.3.2. Patientenbedürfnisse und Versorgungsangebot

### Bedürfnisse nach sowie Gewährleistung von Information und psychosozialer Versorgung

Onkologische Patienten weisen nachgewiesener Maßen **Informationsbedarf** bzgl. psychosozialer Unterstützungsangebote sowie Bedarf nach psychosozialer Unterstützung auf: Der **psychosoziale Unterstützungsbedarf** von 14 deutschen Studien einer novo Recherche zeigt, dass 34,7 % Informationen über psychosoziale Unterstützungsangebote wünschen. 10 deutsche Studien zeigen einen psychosozialen Unterstützungsbedarf von 50,2 % [584]. Von Belang ist, dass psychoonkologische/psychosoziale Unterstützungsangebote in allen /Versorgungssektoren (stationär/teilstationär und ambulant) sowie in allen Krankheitsphasen zu gewährleisten ist. Er sollte schon bei Diagnosestellung erfolgen, da sich der Informationsbedarf von Krebspatienten sich im „mittelfristigen“ Behandlungsverlauf kaum verändert [584].

### 15.3.3. Distress Screening/Diagnostik

#### Zielsetzung psychoonkologischer Diagnostik

„Primäre Zielsetzung der psychoonkologischen Diagnostik ist das frühzeitige Erkennen psychischer, familiärer und sozialer Belastungen, psychischer und psychosomatischer Symptome und der Krankheitsverarbeitung insbesondere in Hinblick auf die Folgen der Krebserkrankung und der Behandlungsmaßnahmen. Die psychoonkologische Diagnostik stellt neben der Art der Belastung auch deren Schweregrad, den Zeitpunkt des Auftretens sowie den Verlauf der Belastung fest. Sie zielt auch auf die Erfassung individueller und sozialer Ressourcen und der Lebensqualität wie auch auf die Erfassung der subjektiven Behandlungsbedürftigkeit und die Behandlungsmotivation.“ Für ein Screening auf psychosoziale Belastung liegen eine Reihe von validierten Screeninginstrumenten wie das Distress-Thermometer oder die HADS als Selbsteinschätzungsinstrumente vor, die niederschwellig und rasch Belastungen von Patienten erfassen. Als Fremdeinschätzungsinstrument kommt die Kurzversion der „Psychoonkologischen Basisdokumentation“ (Po-Bado-Kf) zum Einsatz. Ein Überschreiten des Cut-off-Wertes zeigt die Notwendigkeit einer psychoonkologischen Abklärung durch ein klinisches Interview an.

15.17	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Alle Patienten <b>sollen</b> ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten.
	Konsens

15.18	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Ein psychoonkologisches Screening <b>sollte</b> frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.
	Konsens

15.19	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei positivem Screening und/oder Patientenwunsch <b>soll</b> ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität erfolgen.
	Konsens

### 15.3.4. Psychoonkologische Weiterbehandlung

Nach Abklärung der Bedürfnislage folgt ein psychoonkologisches Assessment, das beschreibt, mit welchem supportiven, psychoonkologischen Angebot der Patient mit Multiplen Myelom am effektivsten unterstützt werden kann. Die Methodik und die Interventionsform folgen den Empfehlungen der S3 Leitlinie.

## 15.4. Palliativmedizin

**Prof. Dr. Steffen Simon**, Dr. Christina Gerlach, Dr. Christina Ramsenthaler, Anne Pralong, Heinrich Recken

Wenn im Folgenden von „Palliativversorgung“ gesprochen wird, sind immer beide Formen, d.h. die Allgemeine Palliativversorgung (APV; z.B. die primärbehandelnden Onkologen, Hämatologen, Strahlentherapeuten etc.) und Spezialisierte Palliativversorgung (SPV; z.B. Palliativdienste im Krankenhaus, SAPV etc.) gemeint. Sollte nur eine der Formen gemeint sein, wird dies explizit benannt.

Einzelne zentrale Themen der Palliativversorgung bzw. für das Multiple Myelom spezifische Themen werden hier kurz und zusammenfassend beschrieben, wie Schmerzen, Fatigue, Obstipation, Belange in der Sterbephase und Versorgungsstrukturen. Bzgl. der ausführlicheren Empfehlungen und Beschreibungen (inkl. Evidenzdarstellung) wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin im onkologischen Leitlinienprogramm verwiesen (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>). Auch für weitere Symptome und Probleme wird auf die Leitlinie Palliativmedizin verwiesen: Atemnot, Schlafbezogene Erkrankungen, Übelkeit und Erbrechen (nicht Tumortherapie-induziert), maligne intestinale Obstruktion, maligne Wunden, Angst, Depression, Todeswünsche, Kommunikation und Therapiezielfindung.

### 15.4.1. Begriffsdefinitionen

#### Palliativmedizin/Palliativversorgung

Palliativmedizin/Palliativversorgung verfolgt das Ziel, die Lebensqualität von Patienten mit einer lebensbedrohenden Erkrankung und ihren Angehörigen zu verbessern oder zu erhalten. Dies erfolgt mittels Prävention und Linderung von Leiden, durch frühzeitiges Erkennen und Behandeln von Problemen im physischen, psychischen, sozialen und spirituellen Bereich. Palliativmedizin ist frühzeitig im Erkrankungsverlauf anzuwenden in Verbindung mit Therapien in lebensverlängernder Indikation wie Chemotherapie oder Strahlentherapie und schließt Untersuchungen ein, die dem Verständnis und der Kontrolle von belastenden klinischen Komplikationen dienen. Palliativmedizin/Palliativversorgung bejaht das Leben und sieht das Sterben als natürlichen Prozess; weder beschleunigt noch zögert sie den Tod hinaus [585], [586].

Palliativmedizin kann von allen Versorgern, die an der Behandlung von Patienten mit einem Multiplen Myelom beteiligt sind, angeboten werden – sie umfasst also die Allgemeine Palliativversorgung (APV; z.B. die primärbehandelnden Onkologen, Hämatologen, Strahlentherapeuten etc.) und Spezialisierte Palliativversorgung (SPV; z.B. Palliativdienste im Krankenhaus, SAPV etc.).

#### Palliative Therapie

„Palliative (Tumor-)Therapien sind gegen die Grunderkrankung gerichtete, medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Erkrankung mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und/oder Symptomkontrolle (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien). Sie beziehen sich auf die Tumorbio-logie und sind somit tumorspezifisch. Palliative Tumortherapie oder palliative Therapie ist somit kein Synonym für Palliativmedizin oder Palliativversorgung. Die Durchführung palliativer Tumortherapien ist kein Ausschlusskriterium für eine gleichzeitig indizierte Palliativversorgung, sondern ergänzt diese.“

### Nicht-Heilbarkeit des Multiplen Myeloms

Trotz großer Fortschritte in der Behandlung ist das Multiple Myelom weiterhin nicht heilbar, d.h. die Patienten mit einem multiplen Myelom versterben im Verlauf der Jahre an ihrer Erkrankung [136]. Durch die Entwicklung effektiverer und weniger toxischer neuer Wirkstoffe hat sich die Lebenserwartung von Myelompatienten erfreulicherweise deutlich verbessert. Das mediane Überleben liegt bei etwas mehr als 5 Jahren bzw. die 5-JÜR liegt bei 52,2% (Institute). Die Lebenserwartung hängt vom Risikostatus nach R-ISS ab: die 5-Jahres-ÜR liegt in der Gruppe I bei 82%, in der Gruppe II bei 62% und in der Gruppe III bei 40%. (siehe ASCO 2018: [29], [587]).

## 15.4.2. Palliativversorgung bei Patienten mit einem Multiplen Myelom

15.20	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Alle Patienten mit einem Multiplen Myelom <b>sollen</b> unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.
	Starker Konsens

15.21	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Alle Patienten <b>sollen</b> nach der Diagnose eines Multiplen Myelom eine allgemeine Palliativversorgung (APV) durch die Primärbehandler erhalten, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.  Dies beinhaltet: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erfassung und Behandlung von Symptomen, Problemen und Ressourcen in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell)</li> <li>2. Kommunikation</li> <li>3. Therapiezielfindung</li> <li>4. Koordination der Versorgung</li> <li>5. Einbeziehung von SPV, wenn indiziert</li> </ol>
	Konsens

15.22	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patienten mit einem Multiplen Myelom und einer hohen Komplexität ihrer Situation <b>soll</b> eine spezialisierte Palliativversorgung angeboten werden.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Wenn im Folgenden von „Palliativversorgung“ gesprochen wird, sind immer beide Formen, d.h. die Allgemeine Palliativversorgung (APV; z.B. die primärbehandelnden Onkologen, Hämatologen, Strahlentherapeuten etc.) und Spezialisierte



Palliativversorgung (SPV; z.B. Palliativdienste im Krankenhaus, SAPV etc.) gemeint. Sollte nur eine der Formen gemeint sein, wird dies explizit benannt.

Grundsätzlich soll jeder von einer Krebserkrankung betroffene Patient Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben, z. B. in Form von ausliegenden Flyern an Orten, wo der Patient aufgrund seiner Krebserkrankung behandelt und betreut wird. Gegebenenfalls wird der Patient von sich aus nach Gesprächen mit einer an der Behandlung beteiligten Person über Palliativversorgung suchen. Das bedeutet für die behandelnde Person die Bereitschaft, in ein offenes Gespräch mit dem Patienten zu diesem Thema zu treten und ihn, wenn nötig, weiter zu verweisen.

Da das Multiple Myelom eine nicht-heilbare Krebserkrankung ist, ist eine Aufklärung über und ggf. die Durchführung von Palliativversorgung ab der Diagnosestellung indiziert. Da die Diagnose eines Multiplen Myeloms den Patienten mit der eigenen Endlichkeit konfrontiert, ist es Aufgabe des behandelnden Arztes zu klären, welche Tiefe der Information über Palliativversorgung zu welchem Zeitpunkt vom Patienten als angemessen angesehen wird. Die Aufklärung über den nicht-heilbaren Charakter der Erkrankung und über Möglichkeiten der tumorspezifischen Therapien ist Aufgabe des primärbehandelnden Arztes. Die Aufklärung über Inhalte der Palliativversorgung kann auch durch ein in der Palliativversorgung erfahrenes Team bzw. durch einzelne Teammitglieder erfolgen bzw. delegiert werden.

Die Durchführung der Palliativversorgung findet überwiegend durch die Primärbehandler statt, z.B. Onkologen/Hämatologen, Strahlentherapeuten, Hausarzt (s.g. Allgemein Palliativversorgung, APV). Zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist die Kontrolle und Linderung von für den Patienten belastenden Symptomen. In der Regel leiden die Patienten unter einer Vielzahl von Symptomen, die deshalb wiederholt und möglichst standardisiert im Rahmen einer mehrere Symptome einschließenden Erfassung (z. B. Schmerzen, Atemnot, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Angst, Unruhe etc.) erhoben werden. Zur erfolgreichen Behandlung der Symptome gehören zunächst eine symptombezogene Anamnese und Priorisierung mit dem Patienten, welche Symptome ihn am stärksten belasten und im Vordergrund der Behandlung stehen sollten. Mit den Symptomen werden weitere Probleme, aber auch Ressourcen und Bedürfnisse des Patienten abgefragt, ergänzt durch die Bedürfnisse der Angehörigen. Die Lebenswelt der Betroffenen wird ganzheitlich in den vier Dimensionen – physisch, psychisch, sozial und spirituell – wahrgenommen.

Die kompetente und umfassende Ersterhebung hat weichenstellende Bedeutung, um die palliative Situation des Patienten und seine individuellen Bedürfnisse korrekt zu erkennen, dies dem Patienten adäquat zu vermitteln und eine entsprechende Palliativbehandlung im Sinne des informierten Patientenwillens einzuleiten. Eine Möglichkeit, dabei strukturiert und vorausschauend vorzugehen und auch Veränderungen der Bedürfnisse und Wünsche des Patienten rechtzeitig zu erkennen und darauf zu reagieren, bietet das Konzept der vorausschauenden Versorgungsplanung (auf Englisch: Advance Care Planning) [573].

Über die Kommunikation und Therapiezielfindung hinaus beinhaltet die allgemeine Palliativversorgung die Symptomkontrolle sowie die Koordination der Behandlung und ggf. die Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung in das Behandlungskonzept. Für Patienten mit komplexen Begleitungssituationen stehen sowohl für den stationären Bereich in Form von Palliativstationen oder Palliativdiensten (oft „Konsildienst“ genannt) als auch im ambulanten Bereich im Rahmen der spezialisierten ambulanten Palliativversorgung Angebote zur Verfügung, die die ärztliche und pflegerische Primärversorgung ergänzen, ohne sie zu ersetzen [591].

Bzgl. Einbeziehung von SPV (ambulant oder stationär) liegt immer mehr Evidenz zur Effektivität der Frühintegration von spezialisierter Palliativversorgung vor [593], [594], [601], [602], [611], [590], [597], [599]. Dagegen ist kaum Evidenz speziell zum Multiplen Myelom vorhanden. Ein RCT (publiziert 2016 im JAMA) untersuchte den Effekt auf die Lebensqualität durch die regelmäßige Einbeziehung eines spezialisierten Palliativdienstes bei Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung während der stationären Behandlung mit einer Stammzelltransplantation im Vergleich zur Standardbehandlung ohne Palliativdienst im Massachusetts General Hospital, Boston/USA [588]. Im Patientenkollektiv litten 51 der 160 Patienten an einem Multiplen Myelom, eine MM-spezifische Auswertung liegt nicht vor. Es zeigte sich für das gesamte Interventionskollektiv (mit Palliativdienst) eine statistisch signifikante und klinisch relevante, geringere Abnahme der Lebensqualität nach 2 Wochen der Behandlung (primärer Endpunkt). Des Weiteren zeigte sich ein geringerer Anstieg der Depressionswerte, geringere Angstwerte, sowie eine geringere Symptombelastung. Für die Lebensqualität, Depression und Angst waren diese Unterschiede auch nachhaltig nach drei Monaten nachweisbar [588]. Sechs Monate nach der Blutstammzelltransplantation hatten die Patienten im Interventionsarm seltener posttraumatische Belastungsstörungen und depressive Symptome. Dies war mit effektiver Symptom- und Angstkontrolle in der Transplantationsphase korreliert [589]. Die standardisierte und regelmäßige Hinzunahme der spezialisierten Palliativversorgung (hier: Palliativdienst) zeigte also eine Verbesserung der Versorgung von Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung und einer Stammzelltransplantation, 32% von diesen mit einem MM [588]. Eine weitere Studie zur Untersuchung einer Multiple Myeloma Palliative Care Clinic in Barcelona/Spanien zeigte ebenso eine Verbesserung der Symptombelastung, allerdings mit einem retrospektiven deskriptiven und unkontrollierten Design mit hohem Risiko für Bias [609].

Die spezialisierte Palliativversorgung (SPV) ist laut der S3-Leitlinie Palliativmedizin indiziert bei Patienten mit einer hohen Komplexität ihrer Situation. Die Komplexität wird sowohl von der Intensität einzelner Symptome oder psychosozialer, spiritueller oder ethischer Probleme als auch von deren gleichzeitigen Auftreten (Simultanität; inkl. dem gleichzeitigen Vorliegen von Komorbiditäten) beeinflusst.

Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom gibt es einige Faktoren, die auf eine hohe Komplexität bzw. eine schlechte Prognose mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung hindeuten. Bei diesen Patienten liegen häufig mehrere dieser Faktoren gleichzeitig vor. Auch hier gibt es keine harten Kriterien oder sog. Cut-off Werte und es besteht weiterhin hoher Bedarf nach wissenschaftlichen Studien, um komplexe Verläufe besser und früher erkennen zu können. Button et al. haben eine Delphi Studie mit erfahrenen klinisch tätigen Ärzten und Pflegenden durchgeführt, um Risikofaktoren für einen sich verschlechternden Krankheitsverlauf und nahes Versterben bei Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung zu beschreiben [592].

**Tabelle 18: Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom gibt es einige Faktoren, die auf eine hohe Komplexität bzw. eine schlechte Prognose mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung hindeuten. Bei diesen Patienten liegen häufig mehrere dieser Faktoren gleichz**

**Hinweise für eine hohe Komplexität bzw. für eine schlechte Prognose beim Multiplen Myelom) (potenzielle Triggerfaktoren/red flags)**

1. Hohes Lebensalter
2. Abnehmender Performancestatus/Funktionsstatus
3. Vorliegen von mehreren Ko-Morbiditäten
4. Fortgeschrittenes Erkrankungsstadium: relapse, refractory, rapid relapse after <1 year after transplant
5. Anhaltende Infektionen (bakteriell/viral)
6. Invasive Pilzinfektion
7. Schwere graft versus host disease (GVHD)
8. Behandlung auf einer Intensivstation
9. Gebrechlichkeit, hoher Pflegebedarf
10. Therapiebegrenzungen bzw.
11. Anorexie und/oder Gewichtsverlust

Eine Fokusgruppen-Studie am Dana Faber/Harvard Cancer Center erbrachte ähnliche Ergebnisse und ergänzend wurden kürzere progressionsfreie Intervalle und das Beenden bzw. die Reduktion der kausalen Therapie aufgrund fehlender Wirksamkeit und/oder Nutzen berichtet [607], [606].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ebenso als wichtiger Prognosefaktor bewertet. Allerdings gibt es Unterschiede zwischen den Studien bezüglich des Aspekts der Lebensqualität mit dem größten prognostischen Wert. Alle Prognosemodelle wurden hierbei als Sekundäranalysen im Rahmen klinischer Phase-3-Studien entwickelt, die teils in neudiagnostizierten Myelomstichproben, teils Patienten mit refraktärer Krankheit einschlossen [613], [595], [612], [610] ermittelten ein 2,4-fach erhöhtes relatives Risiko für neu diagnostizierte Patienten mit multiplen Myelom zu versterben, die Werte im körperlichen Funktionsstatus des EORTC-QLQ-C30 von 0-20 versus 80-100 aufwiesen. Der prognostische Wert der körperlichen Funktion war höher als der des Faktors Remission. In der Gruppe der rezidierten Patienten ermittelten Viala und Koautoren [595], [612] eine prognostische Wirkung der klinischen Variablen Karnofsky Funktionsstatus, Thrombozytopenie und der Lebensqualitätsvariablen Fatigue (Unterskala des EORTC-QLQ-C30) und ebenso der körperlichen Funktionskala des EORTC-QLQ-C30 in einem multivariablen Modell [610] kamen hingegen in der Gruppe der neudiagnostizierten Patienten zu dem Schluss, dass die psychosozialen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (soziale Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, emotionale Funktionsfähigkeit und kognitive Funktionsfähigkeit) zusätzlich zu klinischen Parametern einen prognostischen Einfluss auf die Überlebenszeit haben. In der Gesamtschau dieser Ergebnisse zeigt sich, dass eine multidimensionale Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität inklusive körperlicher und emotionaler Symptomatik das klinische Bild komplettiert und bei der Erkennung von Patienten, die

durch eine frühzeitige Einbindung palliativmedizinischer Versorgungsprinzipien profitieren könnten, hilft.

Die Therapiemotivation und die individuellen Therapieziele, bzw. die Frage des informierten Einverständnisses bzgl. einzelner Therapiemaßnahmen sind ebenfalls eigene prognostische Parameter [604], [608]

Bei der Frage, ob eine Intensivierung der Palliativversorgung durch das Einbeziehen der spezialisierten Palliativversorgung (SPV) geboten ist, kann möglicherweise auch die sog. *surprise question* hilfreich sein: „Wären Sie überrascht, wenn Ihr Patient innerhalb der nächsten 6-12 Monate versterben würde?“ [603], [605], [596]. Diese Frage sollte im Sinne einer Selbstreflexion oder auch im kollegialen Austausch erörtert werden, wenn wegweisende Strategieentscheidungen in der Behandlungsplanung anstehen, um die Angemessenheit der einzelnen Optionen und die Wertigkeit der Ansätze bzgl. eines Nutzens für den Patienten zu beurteilen. Wenn diese Frage mit „Nein“ („Ich wäre nicht überrascht“) beantwortet wird, sollte kritisch reflektiert werden, ob die Prognose des Patienten nicht schlechter ist als bisher angenommen. Dies kann z. B. dazu führen, dass Therapieentscheidungen neu getroffen werden müssen (z. B. die Lebensqualität als Therapieziel stärker ins Zentrum rücken) und Gespräche mit Patienten und Angehörigen stärker auf eine kürzere verbleibende Lebenszeit zu richten sind. Die sog. *surprise question* kann diese Reflexion anstoßen - weitere Studien, v.a. auch kontrollierter Studien sind notwendig [606], [600], [598].

Die Durchführung palliativer Tumortherapien bei Patienten mit einer nicht-heilbaren Erkrankung mit dem primären Ziel der Lebensverlängerung und Verbesserung der Lebensqualität/Symptomkontrolle schließt eine zeitgleiche palliativmedizinische Versorgung nicht aus. Im Gegenteil sollten palliative Tumortherapien und Palliativversorgung parallel erfolgen.

## 15.5. Symptome, Probleme und Ressourcen

**Prof. Dr. Steffen Simon**, Dr. Christina Gerlach, Dr. Christina Ramsenthaler, Anne Pralong, Heinrich Recken

Belastende Symptome wie Schmerzen, Fatigue, Atemnot, Schlaflosigkeit etc. und die Nicht-Beachtung von Bedürfnissen der Patienten und Angehörigen (z.B. ein Informations- und Beratungsbedürfnis) schränken die Lebensqualität der Patienten mit einem Multiplen Myelom ein. Belastungen und Symptome bestmöglich zu behandeln und zu lindern, die Patienten und seine Angehörigen angemessen und offen zu informieren und zu beraten und ihre vorhandenen Ressourcen zu stärken, fördert die Lebensqualität in einer schwierigen und krisenhaften Lebenssituation, wie es die Diagnose eines Multiplen Myeloms darstellt.

Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom liegen häufig eine Vielzahl von Symptomen und Problemen vor, v.a. bei denen in einem fortgeschrittenen Stadium. Eine umfangreiche systematische Literaturrecherche und Metaanalyse (34 eingeschlossene Studien mit 3024 Patienten) konnte 27 verschiedene Symptome beschreiben, mit den häufigsten Symptomen Fatigue (98,8), Schmerzen (58,6), Obstipation (66,5) und Parästhesien an Händen/Füßen (53,4). Es wurden auch Atemnot, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Angst, Depression u.a. regelmäßig als belastend beschrieben. Die häufigsten genannten Probleme waren die Reduktion des Funktionsstatus und der kognitiven Fähigkeiten, sowie finanzielle Probleme [566].

Die Erfassung dieser Symptome und Belastungen wird am besten und zuverlässigsten durch ein standardisiertes Verfahren garantiert, welches mehrere Symptome umfasst, z.B. der IPOS oder MIDOS [29], [635]. Diese sind auch im klinischen Alltag gut

anwendbar. Es gibt wenige für das MM spezifische Erfassungstools. Eine internationale systematische Literaturübersicht hat insgesamt 13 solcher multidimensionaler, patientenberichteter Erfassungsinstrumente identifiziert, wovon allerdings nur wenige Fragebögen in deutschsprachiger, validierter Übersetzung vorliegen [630].

Der MyPOS ist die Myelom-spezifische Version der Integrated Palliative Outcome Scale (IPOS). Als Vorzug gegenüber anderen Myelom-PROM (Patient Reported Outcome Measure) bietet der MyPOS Items, die inhaltlich und in ihrer Gestaltung unter starker Einbeziehung von Myelompatienten entwickelt wurden [628], [629] und Validität in der longitudinalen Anwendung besteht [614]. Eine deutsche Version ist kostenfrei verfügbar (<https://pos-pal.org/maix/mypos.php>).

Das Myelom-spezifische Modul des allgemeinen Lebensqualitätsfragebogens der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-MY20) [620], der QLQ-MY20, ist ein Modul zur Erfassung der Lebensqualität bei Menschen mit Multiplem Myelom, das zusammen mit dem Grundfragebogen, dem generischen QLQ-C30-Fragebogen, angewendet wird. Das Modul umfasst 20 Fragen, die auf einer 4-Punkte-Skala von den Betroffenen selbst beantwortet werden. Insgesamt umfasst der QLQ-MY20 vier Subskalen: Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive, die separat betrachtet werden. Höhere Werte auf den Symptom- und Nebenwirkungsskalen bedeuten schlechtere Symptomatik, höhere Werte auf den Skalen der Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive bedeuten bessere Funktion und Perspektive. Das Modul muss mit den 30 Grundfragen des QLQ-C30 ausgegeben werden. Es wird hauptsächlich in Phase III-Studien von Chemotherapeutika eingesetzt und ist nur bedingt für eine Verwendung in der Routineversorgung geeignet [628].

Es gibt nur sehr wenige Studien zur Situation der Angehörige von Patienten mit einem MM. Zwei qualitative Interviewstudien zeigten ein hohes Maß an Unsicherheit der Angehörigen bezüglich der Krankheitssituation ihres Partners oder Elternteils. Es wurde empfohlen, mehr Informationen mit den Angehörigen auszutauschen und Unterstützungs- und Beratungsangebote zu entwickeln [626], [632]. Eine Fragebogenerhebung bei Patienten (n=132) und ihren Partnern (n=93) zeigte auch 5 Jahre nach der Diagnosestellung des MM eine vergleichsweise hohe Prävalenz von Angst und Depression, wobei die Prävalenz von Angst bei den Partnern höher war (48,8%) als bei den Patienten (27,4%) [627]. Die Lebensqualität der Patienten war 5 Jahre nach der Diagnosestellung nur moderat und verschiedene Symptome belasteten die Patienten (z.B. Müdigkeit 40,7%, Schmerzen 35,9%) [627].

Das Ergebnis der hohen Symptomlast wurde in einer Interviewstudie mit MM Patienten unterschiedlicher Stadien (neu diagnostiziert, stabil, relapsiert/refraktär) dahingehend differenziert, dass eine hohe Symptomlast zwar die Lebensqualität senkt, dies aber vor allem über den indirekten Einfluss auf Aktivitäten und Teilhabe am Leben, das emotionale Wohlbefinden und durch die fehlende Unterstützung und Behandlung innerhalb der Gesundheitsversorgung [628]. Die Qualität einer kontinuierlichen Versorgung und wiederholter Erfassung emotionaler, funktioneller und Symptombelastungen wird hierdurch deutlich. Eine Studie in der Gruppe der MM-Patienten in späteren Krankheitsstadien (mehrmals rezidiert oder refraktäres Myelom) ergab, dass Symptomlast vor allem den Wunsch behindert, angesichts der Krankheit ein weitgehend normales Leben führen zu können, sich aber auch an die Krankheit zu adaptieren [625]. Das dyadische Coping mit den körperlichen und psychosozialen Herausforderungen der Krebsdiagnose wurde insbesondere von Seiten der Angehörigen in einer qualitativen Studie mit 20 Paaren und 20 Ärzten und Pflegekräften hervorgehoben [633]. Es wurden von den Angehörigen vor allem bessere Informationsmöglichkeiten angemahnt [624], [621], [615]. Eine positive Wirkung der

palliativmedizinischen Intervention zeigte sich auch auf Angehörige von Patienten, u.a. mit Multiplem Myelom, in der Blutstammzelltransplantation. In der oben erwähnten RCT von El-Jawahri waren sie 2 Wochen nach der Transplantation weniger durch depressive Symptome belastet als Angehörige im Kontrollarm [588].

Bezüglich einer leitliniengerechten Symptomlinderung wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen (inkl. Atemnot, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, MIO, Angst, Depression, Todeswünsche). Das Thema „Schmerztherapie“ wird im [Kapitel 15.2](#) behandelt (s.o.). Für die o.g. weiteren häufigsten Symptome bei Patienten mit einem MM Fatigue und Obstipation wird im Folgenden eine kurze Zusammenfassung gegeben und für ausführliche Informationen auf die S3-Leitlinie verwiesen.

### **Fatigue**

Fatigue kommt bei fast allen Patienten mit einem MM vor [566]. Es kann als primäre oder sekundäre Form auftreten. Die Therapie soll entsprechend ursachenspezifisch und/oder symptomatisch erfolgen. Zur ursachenspezifischen Therapie gehört u.a. die Behandlung von Anämie, Infektionen, Elektrolytstörungen, Kachexie, Depression oder Schlafstörungen. Auch auf sedierende Medikamente soll geachtet und diese ggf. umgestellt werden. Für die symptomatische Behandlung soll in erster Linie nicht-medikamentöse Verfahren eingesetzt werden. Dazu zählen ein regelmäßiges aerobes Ausdauer- und Krafttraining sowie psychoedukative Verfahren, insbesondere kognitive Verhaltenstherapien. Diese haben sich für die Behandlung von onkologischen Patienten als wirksam erwiesen, sie sind aber am Zustand eines Patienten in der Palliativsituation sorgfältig anzupassen, um unnötige Belastungen zu vermeiden [573].

### **Obstipation**

Obstipation gehört zu den häufigsten Symptomen bei Patienten mit einem MM nach Fatigue und Schmerz [566]. Deshalb wird empfohlen, allgemeine Maßnahmen zur Vorbeugung der Obstipation bei allen MM-Patienten einzusetzen und bei Patienten unter Opioiden sogar eine medikamentöse Prophylaxe mit Laxantien zu beginnen [573].

Die Therapie der Obstipation erfolgt nach einem Stufenschema. Wenn ein osmotisches (z.B. Macrogol) oder ein propulsives Laxans (z.B. Bisacodyl, Natriumpicosulfat) als erste Therapiestufe keine ausreichende Wirkung zeigen, werden diese beiden Laxantienklassen kombiniert (Stufe 2). Wenn dies nicht erfolgreich ist, wird zusätzlich zu den herkömmlichen Laxantien von Stufe 2 ein  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonist verwendet. Dazu gehören Naloxon p.o., Methylnaltrexon s.c., Naldemedin und Naloxegol p.o. Die Stufe 4 sieht zusätzlich zur Stufe 3 ein Therapieversuch mit weiteren Pharmaka wie Rizinusöl, Amidotrizoessigsäure, Neostigmin, Erythromycin etc. im Off-Label-Use. Nicht-medikamentöse Maßnahmen können parallel zum Stufenschema eingesetzt werden: physiotherapeutische Verfahren, Einläufe und ggf. manuelle Ausräumung [573].

### **Sterbephase**

Es liegen zu unserer Kenntnis keine Studien vor, die speziell die Belange der Sterbephase bei Patienten mit einem MM untersuchen. Aus der klinischen Erfahrung unterscheidet sich die Sterbephase für diese Patientengruppe nicht von anderen Patienten. Als Grund für das Krankenhaus als häufigeren Sterbeort wird bei hämatologischen Patienten allerdings die oft schwerer vorhersehbare (per)akute Verschlechterung am Lebensende angegeben, die pflegende Angehörige überfordern kann [616], [617]. Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung der Empfehlung für die Begleitung von sterbenden Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung

und ihren Angehörigen gegeben. Für mehr Informationen und Ausführungen wird auf das Kapitel Sterbephase der S3-LL Palliativmedizin verwiesen [573].

Die Sterbephase umfasst nach Definition der Leitlinie die letzten drei bis sieben Lebensstage. Es liegt kein validiertes Instrument zur Feststellung des Beginns der Sterbephase vor, sodass dieser durch die klinische Erfahrung und Intuition des Teams eingeschätzt wird anhand von Kriterien wie eine Veränderung der Atmung, der Emotionen und des Bewusstseins, eine zunehmende Schwäche, eine Reduktion der Urinausscheidung, die Pulslosigkeit der Arteria radialis, Hautveränderungen und Verwirrtheit u.a.

Das Therapieziel der bestmöglichen Lebensqualität steht in den letzten Lebensstagen im Vordergrund. Alle Maßnahmen, die dieses Ziel nicht verfolgen, sollen beendet bzw. nicht eingeleitet werden. Dies beinhaltet tumorspezifische Therapien sowie z.B. Reanimation, Beatmung, Dialyse und Lagerung zur Dekubitus- oder Pneumonieprophylaxe. Zur Effizienz von Blutprodukten am Ende des Lebens von hämatologischen Patienten gibt es keine spezifischen Studien. Ein Cochrane Review [631] fand bei 31-70% der mit Erythrozyten substituierten Patienten einen klinischen Benefit, insbesondere in Bezug auf Fatigue und unabhängig vom Hb-Wert, zwischen Tag 2-7, der bis zu 14 Tage anhielt. Gleichzeitig wurde diskutiert, ob bei einem Teil der Patienten, die innerhalb von 14 Tagen transfundiert wurden, ein lebensverkürzender Effekt erzeugt werden könnte, z.B. durch Volumenbelastung oder Erhöhung der Blutviskosität. Eine aktueller Review [618] ergab nur zwei neue Studien [622], [634] seit dem Cochrane Review aus 2012 und keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn.

Es gibt nur eine geringe Anzahl an Medikamentengruppen, die in der Sterbephase sinnvoll sind, um bestimmte belastende Symptome zu lindern. Das sind hauptsächlich Opioide (Schmerz, Atemnot), Antipsychotika (Delir, Übelkeit), Benzodiazepine (Angst) und ggf. Anticholinergika (Rasselatmung).

Bei der Beachtung der Lebensqualität am Lebensende ist die Frage des gewünschten Sterbeortes von besonderer Relevanz. Es gibt Studien zum Sterbeort bei Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen, inkl. dem MM. Patienten mit einer hämatologischen Krebserkrankungen haben ein doppelt so hohes Risiko im Krankenhaus zu versterben im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen [619]. Das Risiko ist geringer, wenn vorher über den gewünschten Sterbeort gesprochen wurde [623]. Angehörige von verstorbenen Patienten mit einer hämatologischen Krebserkrankungen berichten von großen Schwierigkeiten, den gewünschten Sterbeort auch zu realisieren und das Krankenhaus wird für manche auch als der bestmögliche Sterbeort angegeben [616]. Strukturen und Angebote der Allgemeinen und Spezialisierten Palliativversorgung (APV/SPV)

In der Abbildung "Abbildung 7" ist der Behandlungspfad aus der S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung (hier: Multiples Myelom) und ihre Angehörigen mit den verschiedenen Angeboten der Palliativversorgung dargestellt. Der Pfad beginnt mit der Diagnosestellung des Multiplen Myeloms (nicht-heilbare Krebserkrankung), begleitet den gesamten Therapieverlauf (v.a. mit myelomspezifischen Therapien) und endet nach dem Tod des Patienten mit der Trauerbegleitung für die Angehörigen. Für eine genauere Beschreibung dieser Angebote verweisen wir auf die S3-LL Palliativmedizin, Kapitel Versorgungsstrukturen [573].

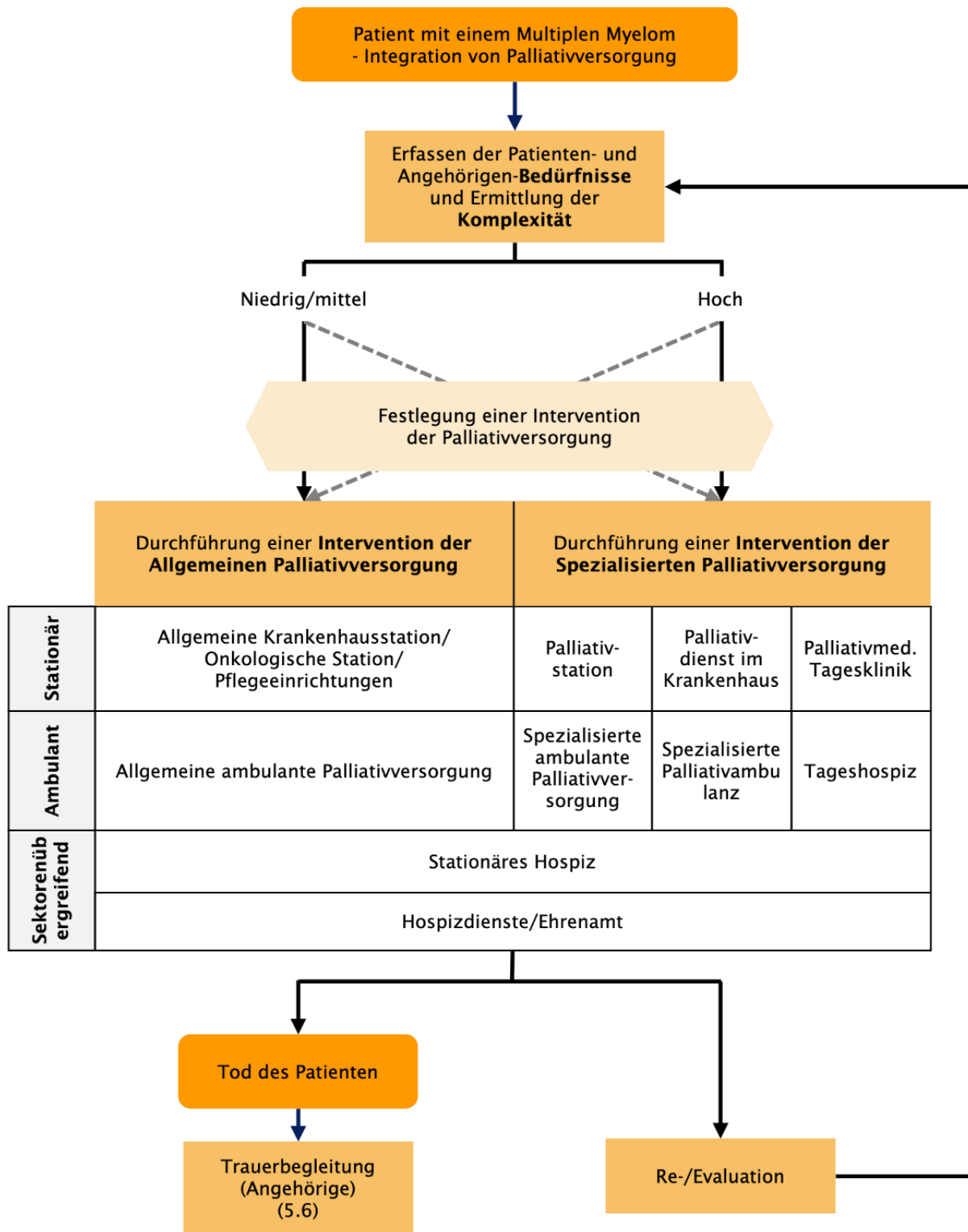


Abbildung 6: Behandlungspfad für Patienten mit einem Multiplen Myelom und ihre Angehörige

Nach Integration der Palliativversorgung und Erfassung der Bedürfnisse des Patienten und seiner Angehörigen (überwiegend durch die primären Behandler, z.B. Onkologen/Hämatologen, Strahlentherapeuten und/oder Hausärzte) wird zusammen mit dem Patienten anhand der Komplexität seiner Situation festgelegt, auf welcher



Ebene (APV oder SPV) und in welchen Strukturen (ambulant oder stationär) er palliativmedizinisch weiterbehandelt wird.

### **Allgemeine Palliativversorgung: Palliativversorgung durch alle Versorger**

Die Allgemeine Palliativversorgung wird durch alle an der Versorgung von Patienten mit einem Multiplen Myelom erbracht, d.h. vor allem Onkologen/Hämatologen, Strahlentherapeuten, Hausärzte, Pflegefachpersonen, Psychologen etc.

Die S3-Leitlinie Palliativmedizin gibt „Hinweise für die Zuordnung einer Versorgungsleistung in die Kategorie der Allgemeinen Palliativversorgung: 1) Leistungserbringung durch Behandelnde, die ihr Haupttätigkeitsfeld nicht in der Palliativversorgung haben; 2) Die Patientensituation ist weniger komplex als in der Spezialisierten Palliativversorgung; 3) Die Versorgungsleistung ist nicht zwingend an spezifische strukturelle Voraussetzungen gekoppelt.“ [573].

In Deutschland gibt es aktuell keine Zahlen zum Anteil der Patienten mit einem Multiplen Myelom, die allgemeine bzw. spezialisierte Palliativversorgung benötigen. Man geht aber davon aus, dass die Mehrheit der Patienten durch eine gute allgemeine Palliativversorgung durch die Primärbehandler ausreichend versorgt werden können. Zu den stationären Einrichtungen der allgemeinen Palliativversorgung (APV) gehören die onkologischen bzw. allgemeine Krankenhausstationen sowie Pflegeeinrichtungen und zum ambulanten Bereich die sogenannte allgemeine ambulante Palliativversorgung (AAPV). „AAPV beinhaltet die Palliativversorgung, die von Leistungserbringern der Primärversorgung (in erster Linie den niedergelassenen Haus- und Fachärzten sowie den ambulanten Pflegediensten) mit palliativmedizinischer Basisqualifikation erbracht werden kann.“ (Definition DGP/DHPV 15.1.2009, [www.dgpalliativmedizin.de/allgemein/allgemeine-ambulante-palliativversorgung-aapv.html](http://www.dgpalliativmedizin.de/allgemein/allgemeine-ambulante-palliativversorgung-aapv.html)).

### **Spezialisierte Palliativversorgung**

„Hinweise für die Zuordnung einer Versorgungsleistung zur Spezialisierten Palliativversorgung sind: 1) Patientenbedürfnisse erfordern eine komplexere und aufwändigere Versorgungsleistung als in der Allgemeinen Palliativversorgung. 2) Leistungserbringer haben ihr Tätigkeitsfeld überwiegend oder ausschließlich in der SPV. 3) Leistungserbringer verfügen über spezifische palliativmedizinische Qualifikation und Erfahrung. 4) Teamansatz und Multiprofessionalität sind konzeptionelle und strukturelle Voraussetzung [638]. 5) 24-h-Verfügbarkeit der Komplexleistung ist gewährleistet“ [573]. Es gibt Hinweise, dass die spezialisierte Palliativversorgung den Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung (z.B. Multiples Myelom) weniger häufig angeboten bzw. hinzugezogen wird als bei Patienten mit soliden Tumoren [636]. Neuste Studien zeigen allerdings eine deutliche Zunahme der Einbeziehung der spezialisierten Palliativversorgung (von 29% aller Myelom-Patienten in 2000 auf 57% in 2013 bei einer Analyse von 12.686 Myelom-Patienten in den USA) [528]. Fiala et al. bestätigten dies bei einer Analyse von 2.075 Myelom-Patienten in den USA und konnte zudem zeigen, dass die Patienten mit einer spez. Palliativversorgung im Mittel länger gelebt haben als ohne [637]. Zusätzlich zeigte sich eine deutliche Kostenersparnis von mehreren Tausend Dollar.

### **Stationäre Angebote**

*Palliativdienst im Krankenhaus* („Konsildienst“): Patienten mit einem Multiplen Myelom und einer komplexen Situation bzw. schlechten Prognose soll während eines stationären Aufenthaltes Kontakt mit einem multiprofessionellen Palliativdienst angeboten werden. Die Beratung und Mitbehandlung durch den Palliativdienst geschieht in enger Abstimmung mit dem primär behandelnden Team [573].

*Palliativstation:* Indikationen für eine stationäre Aufnahme auf eine Palliativstation sind neben der stationären Behandlungsbedürftigkeit vor allem komplexe Symptom- oder Problembelastungen, Unsicherheiten bezüglich des Therapieziels, aufwändige medizinische oder pflegerische Versorgung und/oder eine Überforderung oder Unsicherheit der häuslichen Versorgung [573].

#### **Ambulante Angebote**

*Ambulante spezialisierte Palliativversorgung und SAPV gemäß §§ 37b, 132d SGB V:* Indiziert ist sie als Ergänzung vorhandener Versorgungsstrukturen, wenn diese keine ausreichende Behandlung des Patienten an dem Ort seines Wunsches in der häuslichen Umgebung (inkl. Pflegeheim) gewährleisten können, d.h. bei einer hohen Komplexität der Patientensituation [573].

*Spezialisierte Palliativambulanz:* Sie ist eine Einrichtung für ambulante Patienten mit dem Angebot einer spezialisierten Palliativversorgung ohne eine häusliche Versorgung. In diesem Sinne ist sie vergleichbar mit einer onkologischen Ambulanz oder Schmerzambulanz. Sie stellt eine Ergänzung zu ambulanten Strukturen dar [573].

*Palliativmedizinische Tagesklinik und Tageshospiz:* Sie sind Einrichtungen, die für ambulante Patienten mit einer begrenzten Lebenszeit zur Verfügung stehen. Sie sind in Deutschland noch selten und meist an einer Palliativstation oder an einem Hospiz angegliedert [573].

#### **Sektorenübergreifende Angebote**

*Stationäres Hospiz:* Diese Einrichtung mit einem qualifizierten multiprofessionellen Team mit spezialisierter Palliativpflege wird auf der Basis der gesetzlichen Rahmenbedingungen nach § 39a, Abs. 1 SGB V zur Behandlung und Betreuung von Patienten mit einer auf Tage, Wochen oder Monate begrenzten Lebenserwartung angeboten, wenn „eine Begleitung weder zu Hause noch durch anderweitige stationäre Pflegeeinrichtungen gewährleistet werden kann oder angemessen ist“ [573].

*Hospizdienst/Ehrenamt:* Ehrenamtliche Hospizhelfer sind fester Bestandteil der gesamten Hospizbewegung. Die angebotene Unterstützung kann in allen Sektoren und Ebenen der Palliativversorgung stattfinden.

## 16. Rehabilitation

Dr. Mario Schubert, Heinrich Recken, PD Dr. Reiner Caspari

Die medizinische Rehabilitation dient der Behandlung Krankheits- und therapiebedingter Folgestörungen zur Wiedererlangung von aktiver Lebensgestaltung und beruflicher, privater sowie sozialer Teilhabe. Neben gezielten multimodalen Ansätzen für einzelne Folgestörungen soll die Lebensqualität der Patienten gesteigert, die Krankheitsverarbeitung gebessert und die Akzeptanz möglicher bleibender Einschränkungen unterstützt werden.

16.1	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Nach Abschluss einer myelomspezifischen Therapie <b>soll</b> eine Anschlussrehabilitation (AHB/AR) allen rehabilitationsfähigen Patienten angeboten werden.
	Starker Konsens

16.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Die medizinische Rehabilitation <b>soll</b> in einer onkologischen Rehabilitationsklinik mit der Zulassung für maligne Systemerkrankungen und mithilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.
	Starker Konsens

16.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Bei entsprechenden Komorbiditäten (wie Dialysepflichtigkeit, ossäre Komplikationen, ...) <b>sollte</b> eine Rehabilitationsklinik mit zusätzlichem interdisziplinärem Schwerpunkt oder entsprechendem Kooperationspartner gewählt werden.
	Starker Konsens

16.4	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
EK	Bei Fortbestehen von Rehabilitationsbedarf <b>sollen</b> die Patienten über die Möglichkeit weiterer Rehabilitationsmaßnahmen aufgeklärt werden.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Onkologische Patienten haben einen im IX. Buch des Sozialgesetzbuches (SGB IX) verankerten Anspruch auf medizinische Rehabilitationsleistungen. Diese Maßnahmen haben das Ziel, die Selbstbestimmung der Patienten und ihre gleichberechtigte Teilhabe am Leben in der Gesellschaft zu fördern, Benachteiligungen zu vermeiden

oder ihnen entgegenzuwirken [639]. Der Bedarf an Rehabilitationsleistungen besteht immer dann, wenn eine tumor- oder therapiebedingte funktionelle körperliche, psychische oder mentale Einschränkung vorliegt, die eine nicht nur vorübergehende Beeinträchtigung im täglichen Leben darstellt. Eine Rehabilitationsfähigkeit ist dann gegeben, wenn die körperliche und psychische Verfassung des Patienten (z. B. Belastbarkeit, Motivation bzw. Motivierbarkeit) ausreichend für die Teilnahme an einer Rehabilitationsleistung vorhanden ist.

Auch bei länger fortbestehenden Funktionsstörungen, die im weiteren Krankheitsverlauf zu Einschränkungen von Aktivität und Teilhabe führen, können erneut Rehabilitationsleistungen in Anspruch genommen werden. Hierzu muss ebenfalls ein Antrag an den zuständigen Kostenträger gerichtet werden.

Kostenträger für die onkologische Rehabilitation sind neben der Deutschen Rentenversicherung (DRV) auch Krankenkassen, Berufsgenossenschaften oder andere Sozialversicherungsträger. Gesetzliche Grundlagen hierzu finden sich im SGB V im Falle der GKV oder im SGB VI im Falle der DRV.

Leistungen zur Rehabilitation können zum Beispiel als Anschlussrehabilitation (AHB/AR) direkt nach Beendigung einer stationären oder ambulanten Primärbehandlung erbracht werden. Eingeleitet wird die AHB/AR in diesem Fall durch den zuletzt behandelnden Arzt bzw. Sozialdienst der zuletzt behandelnden Klinik; die Durchführung der AHB/AR erfolgt in speziellen, dafür geeigneten Reha-Einrichtungen [642].

Die Richtlinien der Kostenträger zu den persönlichen Voraussetzungen einer Rehabilitation sehen eine Reha-Antragstellung „nach Abschluss der Primärtherapie“ vor. Es erscheint jedoch gerade bei Patienten mit Multiplem Myelom - im Kontext moderner, langfristig angelegter onkologischer Behandlungskonzepte - zunehmend schwierig festzustellen, wann die onkologische Behandlung als abgeschlossen gelten kann, was leider zu einer heterogenen Antrags- und Genehmigungspraxis geführt hat. Aus Sicht der Leitlinienautoren kann im Rahmen einer multimodalen Behandlung eine AHB/AR auch zwischen einzelnen Behandlungsblöcken empfehlenswert sein - solange es nicht zu einer unnötigen Verzögerung der onkologischen Therapie kommt - wenn dadurch Aktivität und Teilhabe verbessert oder erhalten werden können, bzw. wenn gar erst nach einer fachspezifischen Rehabilitation eine Fortsetzung der Therapie überhaupt möglich wird.

Aufgrund des sehr komplexen und variablen Einschränkungsbildes bei Patienten mit Multiplem Myelom ist bei der Rehabilitationsmaßnahme neben der onkologischen Fachkompetenz unbedingt ein multimodaler Rehabilitationsansatz zu verfolgen. Bei entsprechenden Komorbiditäten und gravierenden Funktionsstörungen, etwa bei Dialysepflichtigkeit oder instabilen Osteolysen, sollte darüber hinaus eine Rehabilitationsklinik mit entsprechendem interdisziplinären Schwerpunkt und/oder entsprechenden externen Kooperationspartnern gewählt werden.

Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität onkologischer Rehabilitation wurden durch die Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) und die Deutsche Rentenversicherung (DRV) formuliert und werden regelmäßig in einem aufwändigen externen Qualitätsmanagementprozess überwacht [640], [641], [643]. Auszurichten ist die medizinische Rehabilitation demnach grundsätzlich an einem umfassenden bio-psychozialen Krankheitsmodell, das sich an der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientiert [644]. Hierbei wird ein Patient unter Einbeziehung individueller fördernder oder hemmender Kontextfaktoren betrachtet und die Erkrankung, sowie deren Folgen werden als Ergebnis von sich

wechselseitig beeinflussenden somatischen, psychischen und sozialen Einflussfaktoren verstanden.

Neben den individuellen, anhand der Kriterien der ICF zu formulierenden Rehabilitationszielen umfasst die Zielsetzung der onkologischen Rehabilitation bei Patienten mit Multiplem Myelom im Allgemeinen folgende Punkte:

- Diagnose und Behandlung von Krankheits- und therapiebedingten Folgestörungen,
- Erhalt bzw. Wiederherstellung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit,
- Erhalt bzw. Wiederbefähigung zur Teilhabe am normalen gesellschaftlichen Leben und,
- soweit der Patient noch im Berufsleben steht, Erhalt oder der Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit.

16.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Ein an der individuellen Leistungsfähigkeit ausgerichtetes körperliches Training <b>sollte</b> den Patienten frühzeitig, ggfs. auch bereits während der Primärtherapie, angeboten werden.
<b>GRADE</b>	[14]
⊕⊕⊕⊕	Mortalität
⊕⊕⊕⊕	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕	Physische Funktionsfähigkeit/QoL
⊕⊕⊕⊕	Depression/QoL
⊕⊕⊕⊕	Angststörung/QoL
⊕⊕⊕⊕	Fatigue
⊕⊕⊕⊕	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	Starker Konsens

### Hintergrund

Myelompatienten weisen auch über die akute Behandlungsphase hinaus ein deutlich verringertes körperliches Aktivitätsniveau auf. Dieser Bewegungsmangel geht mit einem muskulären Abbau, reduzierten Lebensqualität, sowie erhöhter Morbidität einher [653], [648], [635], [14], [649].

Die für Patienten mit Multiplem Myelom vorliegenden Evidenzen zeigen, dass körperliches Training von den Patienten gut toleriert wird und selbst während und nach Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation sicher durchführbar ist [647], [651], [645], auch wenn hinsichtlich der Endpunkte beispielsweise von Smith et. al. weiterer Forschungsbedarf gesehen wird [652].

Die zuletzt 2019 aktualisierte und derzeit umfangreichste Metaanalyse von Knips et. al zum Thema des körperlichen Trainings bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (einschließlich Multiples Myelom) zeigte mit moderater Evidenz, dass körperliches Training eine Fatigue-Symptomatik verbessern kann, sowie mit niedriger Evidenz eine Verbesserung einer depressiven Verstimmung. Aufgrund kleiner Fallzahlen konnten in dieser Analyse jedoch keine definitiven Aussagen hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Lebensqualität, Körperfunktion oder Angst getroffen werden [14].

Zum körperlichen Training für Patienten mit Osteolysen liegen leider keine einheitlichen Daten vor. In einigen Studien wurden Patienten mit Knochenläsionen grundsätzlich ausgeschlossen, während in anderen Studien eine Teilnahme möglich war, sofern durch radiologische Befunde bzw. ärztliche Untersuchung eine drohende pathologische Fraktur oder Spinalkompression ausgeschlossen werden konnte [646], [650]. In diesen Studien wurde kein erhöhtes Risiko für ossäre Komplikationen im Rahmen der Bewegungstherapie beschrieben, wobei sich hieraus leider aufgrund der insgesamt heterogenen Datenlage keine einheitliche Empfehlung für Patienten mit Osteolysen hinsichtlich einer Bewegungstherapie ableiten lässt, so dass im Einzelfall und ggfs. nach interdisziplinärer Konsultation, bzw. erst nach entsprechender chirurgischer Stabilisierung, eine individuelle Risikoabwägung getroffen werden muss.

Insgesamt konnte in einer Vielzahl von Interventionsstudien bei onkologischen Patienten ein positiver Effekt körperlichen Trainings etwa auf die aerobe Kapazität, Muskelkraft, Körperzusammensetzung, physische Funktion, Erschöpfungssymptomatik und gesundheits-assoziierte Lebensqualität gezeigt werden. Entsprechende Empfehlungen zur Bewegungstherapie wurden daher auch in die S3-Leitlinie „Psychoonkologie“, Kapitel 9.3, aufgenommen. Trotz der limitierten Datenlage halten wir den Analogschluss zu Patienten\*innen mit Multiplem Myelom und die hier formulierte Empfehlung daher für angemessen.

16.6	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Patienten <i>sollten</i> im Anschluss an eine myelomspezifische Therapie eine individualisierte Ergo- und/oder Physiotherapie erhalten.
	Starker Konsens

### Hintergrund

Die im Rahmen der Grunderkrankung vorkommenden Beschwerden des Bewegungsapparates sowie der auch therapiebedingte Rückgang der muskulären Kraft, körperlichen Ausdauer und des neuro-muskulären Ausgleichvermögens können bei Myelompatienten zu einer Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten und sozialer Teilhabe führen [649], bis hin zum Verlust der Selbständigkeit und dem Eintritt einer Pflegebedürftigkeit. Im Rahmen eines multimodalen rehabilitativen Therapieansatzes, im internationalen Sprachgebrauch häufig unter „occupational therapy“ subsummiert, profitieren Patienten diesbezüglich auch von einer individualisierten Ergo- und/oder Physiotherapie [648], [635], [654].

Der Schwerpunkt der Physio- und Ergotherapeutischen liegt hierbei auf dem Erhalt und der Wiedererlangung der Handlungsfähigkeit zur Aufrechterhaltung der Teilhabe an den verschiedenen Lebensbereichen. Insbesondere für ältere Patienten hilft eine solche Behandlung, die Selbständigkeit im Alltag zu erhalten und den Eintritt einer Pflegebedürftigkeit abzuwenden. So konnten Pergolotti et al. zeigen, dass sich bei Patienten >65j durch eine derartige physio- und ergotherapeutische Behandlung eine Verbesserung der physischen und psychischen Gesundheit (global physical health, global mental health) sowie eine erhöhte Alltagsaktivität (Possibilities for Activity Scale [PAcTS]) erzielen lässt [654].

Auf Basis der vorliegenden Evidenz, sowie in Anlehnung an die Empfehlungen der **S3-Leitlinie „Psychoonkologie“**, Kapitel 9.2ff, wurde daher die oben genannte Empfehlung im Expertenkonsens getroffen.

16.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei peripherer Neuropathie <b>sollten</b> neben körperlichem Kraft- und Ausdauertraining auch Therapieansätze wie neuroperzeptives und/oder sensomotorisches Training, Balancetraining und Funktions- und physikalische Therapie eingesetzt werden.
<b>GRADE</b>	[655]; [648]; [654]; [635]
⊕⊕⊕⊖	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
⊕⊕⊕⊖	Physische Leistungsfähigkeit
⊕⊕⊕⊖	Lebensqualität
	Unerwünschte Ereignisse: Not reported
	Starker Konsens

### Hintergrund

Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie einer peripheren Neuropathie bei onkologischen Patienten, sowie ausführliche Erläuterungen zur Evidenzlage finden sich in der **S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ in Kapitel 9**, auf das wir hier ausdrücklich verweisen wollen.

Symptome einer peripheren Neuropathie führen zu einem hohen Leidensdruck und sind unter Umständen auch therapielimitierend. Sie können sich bei Patienten mit Multiplem Myelom aufgrund verschiedener Umstände ergeben: Neben einer paraprotein-assoziierten Polyneuropathie im Rahmen Grunderkrankung kommt als Ursache am ehesten die antineoplastische Therapie i.S.e. chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CipN) infrage [658]. Auch weitere internistische Erkrankungen, wie etwa ein Diabetes mellitus, sollten bei der Differenzialdiagnose einer peripheren Neuropathie berücksichtigt werden.

Leider ergibt die systematische Literatursuche für Myelompatienten nur geringe Evidenzen für pharmakologische oder nicht-pharmakologische Ansätze zur Behandlung der CipN. Ein Review von Duregon et. al. kam zu dem Schluss, dass unterschiedliche Ansätze zur Behandlung der CipN bei Krebspatienten (einschließlich Lymphom und Myelompatienten) machbar und wirksam sind; es fanden sich schwache Evidenzen für eine Verbesserung der Symptomlast, statische- und dynamische Balancekontrolle und Lebensqualität. Insbesondere multimodale Ansätze in der Kombination von leichtem Kraft- und Ausdauertraining mit sensomotorischem Training waren mit positiven Effekten assoziiert [655]. Auch kleinere Fallserien sowie die Metaanalyse von Hunter et. al., unter Einschluss von Patienten mit unterschiedlichsten Tumorentitäten, zeigten für die oben genannten Therapiemodalitäten Hinweise auf eine subjektive Beschwerdelinderung und Verbesserung von Balance und Körperhaltung, sowie bessere Lebensqualität [656], [657], [648], [635].

## 17. Survivorship

Prof. Dr. Monika Engelhardt, Dr. Maximilian Schinke, Dr. Patrick Marschner, Dr. Matthias Weiß, Dr. Dr. Johannes Jung, Dr. Ralph Wäsch, Prof. Dr. Dr. Christof Scheid, Prof. Dr. Falko Fend, PD Dr. Daniela Trog, Dr. Lana Harder, Prof. Dr. Stefan Delorme, PD Dr. Tim Weber, Prof. Dr. Thorsten Derlin, PD Dr. Constantin Lapa, Dr. Walter Baumann, Dirk Lang

### 17.1. Patientenbetreuung

17.1	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die Nachsorge asymptomatischer Patienten <b>soll</b> neben Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Laboruntersuchung einschließen.
	Starker Konsens

17.2	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Labordiagnostik mit Blutbild, Immunfixationselektrophorese des Serums und Urins, Bestimmung der freien Leichtketten und Paraprotein-Messung im Serum sowie der Kreatinin- und Kalziumkonzentration <b>soll</b> nach Remissionsbefund erfolgen; bei stabiler, nicht-therapiebedürftiger MM-Erkrankung z.B. alle 6 Monate, bei solchen unter anti-MM-Therapie alle 3 Monate.  Die Verlaufskontrolle <b>soll</b> bei Patienten unter Therapie alle 3 Monate, ohne Therapie in stabiler Situation alle 3 - 6 Monate durchgeführt werden.
	Starker Konsens

17.3	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Auftreten von Toxizitäten/Nebenwirkungen nach einer tumorspezifischen Therapie <b>sollen</b> die Kontrollzeitpunkte individuell angepasst werden.
	Starker Konsens

17.4	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine weitere Anpassung der Nachsorgeuntersuchungen <b>sollte</b> anhand des Remissionsstatus, der Konstellation von Prognosefaktoren und in Abstimmung mit den Patientenbedürfnissen erfolgen.
	Starker Konsens



17.5	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine Kontrolle des Blutbildes, des CRP sowie der Nieren- und Leberwerte <b>soll</b> unter laufender medikamentöser Therapien des Myeloms mindestens so häufig wie in der Fachinformation beschrieben durchgeführt werden; spätestens aber alle 4 Wochen (mindestens ein Blutbild und Kreatinin).
	Starker Konsens

17.6	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei allen Patienten <b>soll</b> im Rahmen der Nachsorge auf Impfungen, z.B. nach SOP, STIKO-Empfehlungen, geachtet und diese regelmäßig ergänzt bzw. aufgefrischt werden.  Der Impfstatus <b>soll</b> nach autologer und allogener Stammzelltransplantation entsprechend der Empfehlungen der EBMT aufgefrischt werden.
	Starker Konsens

Die enge Interaktion zwischen MM-Zentren mit den niedergelassenen Fach- und Hausärzten ist für die Betreuung von Patienten mit Multiplen Myelom wesentlich. Da nicht nur die Wahl der in der Initial- sondern auch in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen von patienten-, krankheits- und therapiespezifischen Faktoren abhängig ist, sollten diese regelmäßig reevaluiert werden. Auch bei asymptomatischen Patienten sollte neben der Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Laboruntersuchung durchgeführt werden. Die entarteten Plasmazellen des MM sezernieren typischerweise komplette oder inkomplette monoklonale Immunglobuline, welche als Paraprotein im Serum bzw. im Urin nachweisbar sind [660], [659]. Die regelmäßige Labordiagnostik schließt daher neben Blutbild, Kreatinin- und Kalziumkonzentration auch eine Immunfixationselektrophorese des Serums und Urins, Bestimmung der freien Leichtketten und eine Quantifizierung des Paraproteins im Serum ein [35], [29]. Die Verlaufskontrollen sollten bei Patienten unter Therapie alle drei Monate durchgeführt werden. In Abhängigkeit der eingesetzten Therapie sollte eine fortlaufende Kontrolle des Blutbildes, des CRP sowie der Nieren- und Leberwerte mindestens so häufig wie in der Fachinformation beschrieben durchgeführt werden; spätestens aber alle 4 Wochen (mindestens ein Blutbild und Kreatinin).

Um das Auftreten möglicher Organkomplikationen (z.B. Knochendestruktionen oder Niereninsuffizienz) zeitnah zu erkennen, sollten auch bei Patienten ohne Therapie und in stabiler Situation, Verlaufskontrollen alle 3 - 6 Monate durchgeführt werden. Bei Auftreten von Toxizitäten/Nebenwirkungen sind die Kontrollzeitpunkte individuell anzupassen. Entsprechend der Fachinformation der eingesetzten medikamentösen Therapie sind Kontrollen der Laborwerte (Blutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberwerte) durchzuführen, spätestens aber alle vier Wochen (mindestens Blutbild und Kreatinin).

Eine weitere Anpassung der Nachsorgeuntersuchungen sollte anhand des Remissionsstatus, des individuellen Risikoprofils und in Abstimmung mit den Patientenbedürfnissen erfolgen [661], [139], [32].

Insbesondere sollten im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen supportivmedizinische Aspekte wie die Gabe von Bisphosphonaten bzw. Denosumab,

sowie zur Vermeidung von Infekten die prophylaktische Gabe von antiviralen Medikamenten sowie Immunglobulinen bei Nachweis eines Immunglobulinmangels, berücksichtigt werden [662].

Da es gerade bei fortgeschrittener Erkrankung zu einer Immunsuppression durch die eingesetzten, medikamentösen Therapien (v.a. Triplett und Quadrapel-Therapie) sowie zu anhaltenden Zytopenien und einem sekundären Antikörpermangel kommen kann, sollten bei allen Patienten im Rahmen der Nachsorge auf Impfungen, z.B. nach SOP, STIKO-Empfehlungen, geachtet und diese regelmäßig ergänzt bzw. aufgefrischt werden (s. auch [Kapitel 15.1.2](#)) [662]. Der Impfstatus soll nach autologer und allogener Stammzelltransplantation entsprechend der Empfehlungen der EBMT aufgefrischt werden [663].

**Tabelle 19: Empfehlungen der Arbeitsgruppe Infektionskrankheiten der EBMT**

	Verfügbare Formen	Verfügbare Daten zu SZT Patienten	Empfohlen nach SZT	Stärke der Empfehlung	Anzahl der Dosierungen	Zeit nach SZT (Mo)	Verbessert durch Spenderimpfung
Impfstoffe gegen Bakterien							
S. pneumoniae	Polysaccharide (PS)	Ja	Ja	BII	1	12	Nein
	Konjugat PS	Ja	Ja (Subgruppen)	CII	3	Unklar	Ja
H. influenzae Typ B	Konjugat PS	Ja	Ja	BII	3	6	Ja
N. meningitidis A and C	PS	Ja	Individuelle Beurteilung	CII	1	6-12	Unklar
N. meningitidis C	Konjugat PS	Nein		CIII	1	6	Unklar
BCG	Lebend	Nein	Kontraindikation	EII	NA	NA	Unklar
Tetanus	Toxoid	Ja	Ja	BII	3	6-12	Ja
Diphtherie	Toxoid	Ja	Ja	BII	3	6-12	Möglicherweise
Pertussisa	Azellulär, toxoid +/- andere antigene	Ja	Siehe Text	CIII	3	6-12	Unklar
Impfstoffe gegen Viren							
Influenza	Inaktiv	Ja	Ja, jährlich	AI	1	4-6	Unklar
Inaktiviertes Polio	Inaktiv	Ja	Ja	BII	3	6-12	Unklar

	Verfügbare Formen	Verfügbare Daten zu SZT Patienten	Empfohlen nach SZT	Stärke der Empfehlung	Anzahl der Dosierungen	Zeit nach SZT (Mo)	Verbessert durch Spenderimpfung
Hepatitis B	Inaktiviertes plasma- oder DNA Derivat	Ja	Siehe Text	BII	3	6-12	Ja
Hepatitis A	Inaktiviert	nein	In endemischen Gebieten und bei Reisenden	CIII	3	6-12	Unklar
Masern	Lebend	Ja	Individuelle Beurteilung	BII		24c	Unklar
Rötelnb	Lebend	Ja	Individuelle Beurteilung	BIII	1	24c	Unklar
Mumpsb	Lebend	Ja	Individuelle Beurteilung	CIII	1	24c	Unklar
Varicella	Lebend	eingeschränkt	Individuelle Beurteilung	CIII	unklar	vor SZT oder 24c	Unklar
Gelbfieber	Lebend	eingeschränkt	Individuelle Beurteilung, Reisende	CIII	1	24c	Unklar

Quelle: [663]

- a) Kombinationsimpfstoffe, einschließlich Tetanus, Diphtherie, Pertussis mit oder ohne HIB- und Poliovirus-Komponenten, sind erhältlich  
b) Wird normalerweise in einem MMR-Impfstoff kombiniert.  
c) Nicht bei Patienten mit chronischer GVHD oder anhaltender Immunsuppression

## 17.2. Nachsorge in Abhängigkeit des Remissionsstatus

Maximilian Schinke, Patrick Marschner, Matthias Weiß, Johannes Jung, Ralph Wäsch, Monika Engelhardt

### 17.2.1. Nachsorge unabhängig vom Remissionsstand

Bei Erreichen einer klinischen CR, bzw. bei Erreichen einer bestätigten CR im Rahmen einer klinischen Studie, ist die Wahrscheinlichkeit für eine langdauernde Remission, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von günstigen Prognosefaktoren, hoch [665], [664], [114], [298], [291]. Da das MM meist nicht kurativ behandelbar ist, muss mit dem Auftreten eines Rezidivs aber gerechnet werden, so dass eine Beendigung der Nachsorge üblicherweise nicht erfolgt. Patienten, deren Therapieziel aufgrund der Begleiterkrankungen oder des Alters lediglich die Krankheitskontrolle ist bzw. dieses nur erreichbar ist und/oder dieses aufgrund von ungünstigen Prognosefaktoren, Begleiterkrankungen, Komorbiditäten bzw. Unverträglich als tiefergehende Remission nicht erreichbar ist, haben eine höhere Rezidivwahrscheinlichkeit und sollten engmaschiger, in der Regel alle 1-3 Monate, zu Kontrolluntersuchungen einbestellt werden.

### 17.2.2. Diagnostik im Rahmen der Nachsorge

17.7	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine, z.B. jährliche Kontroll-/Routine-Untersuchung mittels Ganzkörper-CT/MRT ohne klinische Symptomatik <i>sollte</i> außerhalb von Studien <i>nicht</i> erfolgen, ebenfalls nicht eine routinemäßige Knochenmarkpunktion.
	Starker Konsens

#### Hintergrund

Für die Nachsorgeuntersuchungen durch den Facharzt sollen zur Detektion eines möglichen Rezidivs Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutbilduntersuchungen mit Differentialblutbild sowie eine Serumchemieuntersuchung (Immunfixationselektrophorese in Serum und Urin, Quantifizierung des Paraproteins (z.B. IgG, freie Leichtketten im Serum) sowie Kreatinin und Kalzium) durchgeführt werden [665], [664], [114], [298], [291]. Eine z.B. jährliche Kontroll-/Routine-Untersuchung mittels Ganzkörper-CT/MRT ohne klinische Symptomatik wird außerhalb von Studien nicht empfohlen, ebenfalls nicht die routinemäßige Knochenmarkpunktion [527].

## 17.3. Langzeitüberleben

Maximilian Schinke, Patrick Marschner, Matthias Weiß, Milena Pantic, Johannes Jung, Ralph Wäsch, Monika Engelhardt

#### Hintergrund

Durch die Einführung neuer Therapieprotokolle und Behandlungsoptionen ist es gelungen, die Prognose des MM in den letzten Jahren deutlich zu verbessern. Noch in den 1980er Jahren betrug die durchschnittliche Überlebenserwartung der Patienten <2 Jahre. Gegenwärtig können Patienten ein durchschnittliches Überleben von >5-10

Jahren erwarten [667], [666]. Bei autolog und allogenen transplantierten Patienten kann bei über einem Viertel der Patienten ein Überleben nach Erstdiagnose von 10 Jahren und länger beobachtet werden [137], [163].

Die Prognose der Patienten mit MM verändert sich im Verlauf überlebter Jahre nur unwesentlich und verbleibt auch beim Überleben von bis zu 5 Jahren bei etwa 50% Wahrscheinlichkeit weitere 5 Jahre zu überleben [668], [669].

Junges Alter, eine gute Fitness, definiert nach der „Eastern Cooperative Oncology Group“ (ECOG), dem „Karnofsky Performance Status Scale“ (KPS) oder dem „Revised-Myeloma Comorbidity Scale (R-MCI), sowie die Abwesenheit von Komorbiditäten, sind günstige prognostische Faktoren [670], [671], [672], [673], [665], [139], [666], [674]. Eine hohe Knochenmarkinfiltration, extramedulläre Erkrankung, leukämische Ausschwemmung oder eine schlechte Lungen- und/oder Nierenfunktion sind dagegen mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert. Negative prognostische Laborparameter sind außerdem eine erhöhte LDH,  $\beta$ 2-MG, Kalzium, Kreatinin und C-reaktives Protein (CRP), ein verminderter Hämoglobin (Hb)- und Albumin-Wert [30], [678], [675], [676], zudem ein hohes ISS und R-ISS-Stadium, hohe Knochenmarkinfiltration  $\geq 60\%$ , diffuse, destruktive Osteolysen, vielfache CRAB-Kriterien (z.B. 3/4 und 4/4) und nicht-Ansprechen (Refraktärität) auf die MM-Therapie. Diese Prognosefaktoren sollten wiederholt evaluiert werden, um deren Verlauf nach Therapieansprechen beurteilen zu können [669].

Die beim MM in Betracht gezogenen Risikofaktoren können im Verlauf der Erkrankung eine deutliche Veränderung hinsichtlich der prognostischen Relevanz erfahren. Bei den Faktoren KPS, Hb, Kreatinin,  $\beta$ 2-MG, LDH und Albumin sind diese mit einem deutlich eingeschränkten Überleben assoziiert. Die wiederholte Reevaluation dieser Faktoren im Krankheitsverlauf stellt deshalb einen wichtigen Bestandteil der Risikostratifizierung der MM-Patienten dar [668], [669].

Zur Beurteilung einer Hochrisiko-Konstellation, inklusive Hochrisiko-Zytogenetik verweisen wir auf das [Kapitel 7.5](#).

Der Krankheitsverlauf dieser Patienten ist gekennzeichnet durch ein kürzeres progressionsfreies- wie auch ein verkürztes Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten, die diese zytogenetischen Aberrationen nicht aufweisen (Standardrisiko). Die prognostische Aussagekraft von zytogenetischen Aberrationen kann durch eine Kombination mit dem ISS-Stadium verbessert werden [677].

Zur zytogenetischen Diagnostik im Verlauf verweisen wir auf das [Kapitel 9](#).

## 17.4. Ansprechen & Remissionstatus

Die Dynamik der Erkrankung beeinflusst die Überlebenswahrscheinlichkeit der MM-Patienten. Kommt es nach initialer Remission zu einem schnellen Rezidiv (<12 Monate), so bedingt dieses oft eine schlechtere Prognose [679], [680], [676].

Vor allem ein früher Rückfall nach initialer Therapie ist prädiktiv für ein schlechtes Outcome des MM, unabhängig von der erreichten Remissionstiefe [676].

Das Ansprechen auf die Therapie und die erreichte Remissionstiefe sollen für die Risikoeinschätzung, weitere Therapieplanung und Nachsorge genutzt werden.

## 17.5. Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien

17.8	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Alle MM-Patienten <b>sollen</b> auf die Wahrnehmung der angebotenen, altersentsprechenden Krebsvorsorgeuntersuchungen hingewiesen werden.
	Starker Konsens

Durch ein verlängertes Überleben erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, an einem soliden oder hämatologischen Zweitmalignom zu erkranken. Die Inzidenz von Zweitmalignomen bei MM-Patienten ist mit 5-10% (1,1%-12,2%), je nach Länge des Patientenüberlebens mit dem MM, beschrieben [682], [483], [665], [271], [25], [681]. Die kumulative Inzidenz von Zweitkarzinomen nach 1, 5, 10 und 20 Jahren der MM-Erkrankung wurde mit 0,8%, 4,8%, 6,5% und 11,2% beschrieben. Dies entspricht einer jährlichen Neuerkrankungsrate von 0,8% [681].

Als Risikofaktoren für Therapie-assoziierte Malignome sind z.B. die Intensität der Therapie, der verlängerte Einsatz Melphalan-haltiger Regime, der Einsatz von immunmodulierenden Substanzen (IMiDs), eine bereits aufgetretene weitere Tumorerkrankung, eine genetische Prädisposition, eine ausgedehnte Radiatio und ein hohes Alter beschrieben [434], [367], [483], [271]. In klinischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem verlängerten Einsatz von Lenalidomid und dem Auftreten von Zweitmalignomen beobachtet werden [430], [434], [367], [661]. Bei auf Bortezomib und Thalidomid basierenden Therapieregimen zeigen Studien keine Korrelation mit dem Auftreten von Zweitmalignomen [684], [683], [685], [686].

Solide Tumoren als Zweitmalignom sind mit 4,5% (1,1%-6,7%) häufiger als hämatologische Zweitneoplasien mit 1,7% (0,2%-12,2%), wobei von diesen wiederum MDS/AML-Erkrankungen am häufigsten beobachtet wurden. Insbesondere treten kolorektale-, gynäkologische-, Urothel-, Lungen- und Basalzellkarzinome am häufigsten auf [687], [681].

Bisher unbekannt ist, welche Risikofaktoren und Einflüsse zum klaren Auftreten von Zweitmalignomen führen. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen [687], [688], [661].

Zur regelmäßigen Nachsorge sind der immunologische Test auf okkultes Blut (iFOBT), die urologische Krebsvorsorge bei Männern, gynäkologische Krebsvorsorge bei Frauen und Hautkrebsvorsorge mittels Inspektion oder Auflichtmikroskopie (Auflichtdermatoskopie wird von der GKV noch nicht bezahlt, d.h. müsste ggf. beantragt werden) empfohlen. Ergänzend zum Hautkrebscreening sollte eine Sonnencreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor (>50) verwendet werden und eine direkte Sonnenexposition, auch durch adäquate Kleidung, gemieden werden. Zusätzlich sollte die Exposition von mutagenen Substanzen, wie z.B. Nikotin, gänzlich gestoppt werden.

Koloskopien alle 5 Jahre gehören ebenso zum Vorsorgeprogramm wie das Anregen zu sportlichem Ausdauertraining und einer ausgewogenen bzw. Obst- und Gemüse-reichen Ernährung. Des Weiteren werden Impfungen, besonders die saisonale Grippeimpfung, Hämophilus/Diphtherie/Tetanus sowie Pneumokokken- und Zoster-Impfung empfohlen. Außerdem gilt es, relevante Begleiterkrankungen, wie bspw. ein metabolisches Syndrom, frühzeitig zu behandeln.

## 18. Qualitätsindikatoren

*Johannes Rückher, Simone Wesselmann*

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2017). Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der der starken Empfehlungen („soll“) der neu erarbeiteten Leitlinie sowie den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurde ein Set von 3 Qualitätsindikatoren angenommen. Im Nachgang zu den Sitzungen erfolgte eine Änderung der zugrundeliegenden Empfehlungen, so dass sich das finale Set auf den unten aufgeführten QI reduziert.

**Tabelle 20: Qualitätsindikatoren**

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<b>QI 1: Stadieneinteilung mittels R-ISS</b>		
<p><b>Zähler</b></p> <p>Patienten des Nenners mit Stadieneinteilung mit revised International Staging System (R-ISS)</p> <p><b>Nenner</b></p> <p>Alle Patienten mit Multiplem Myelom</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst viele Patienten mit Multiplem Myelom mit Stadieneinteilung mit revised International Staging System (R-ISS)</p>	<p>6.4.</p> <p>Zur prognostisch aussagekräftigen Stadieneinteilung soll das International Staging System (ISS) der International Myeloma Working Group (IMWG) verwendet werden. Wenn genetische Befunde verfügbar sind (Verweis auf Empfehlung 7.21.), soll das revised ISS (R-ISS) verwendet werden.</p>	<p>Zugrundeliegende Empfehlung ist ein Expertenkonsens</p>



## 19. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung) .....	31
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungszahlen (Balken, linke Y-Achse) und altersspezifische Erkrankungsraten (Linien, rechte Y-Achse) des Multiplen Myeloms in Deutschland (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung) .....	32
Abbildung 3: Spezialisiertes Tumorboard .....	35
Abbildung 4: Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category Tafel 1 (2013) .....	116
Abbildung 5: Risikofaktoren und Biomarker für Tumorassoziierte Thromboembolie (nach (Mandalà, Falanga et al. 2011)) .....	197
Abbildung 6: Behandlungspfad für Patienten mit einem Multiplen Myelom und ihre Angehörige .....	215

## 20. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Organisationen und Personen .....	9
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder .....	12
Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE ( <a href="http://www.gradeworkinggroup.org">http://www.gradeworkinggroup.org</a> ) .....	25
Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung .....	26
Tabelle 5: Konsensstärke .....	26
Tabelle 6: Einstufung der Interessenskonflikte .....	27
Tabelle 7: Konsequenz der Einstufung der Interessenkonflikte .....	27
Tabelle 8: International Staging System der IMWG [30] .....	42
Tabelle 9: Revised International Staging System (R-ISS) 2015 der IMWG [29] .....	43
Tabelle 10: Allgemeinzustandsabschätzung nach dem Karnofsky-Index und nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) .....	46
Tabelle 11: WHO Klassifikation der Plasmazellneoplasien [47] .....	54
Tabelle 12: Diagnostische Kriterien für die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz und das Multiple Myelom [35] .....	55
Tabelle 13: Einteilung des Therapieansprechens gemäß der IMWG Kriterien 2016, ergänzt um die Kategorie nCR .....	91
Tabelle 14: Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß den IMWG Kriterien 2016 .....	93
Tabelle 15: Aufbau myelomspezifischer Komorbiditätsindizes .....	106

---

Tabelle 16: Medikamentenübersicht Erstlinie.....	149
Tabelle 17: Medikamentenübersicht Rezidivtherapie .....	173
Tabelle 18: Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom gibt es einige Faktoren, die auf eine hohe Komplexität bzw. eine schlechte Prognose mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung hindeuten. Bei diesen Patienten liegen häufig mehrere dieser Faktoren gleichz .....	210
Tabelle 19: Empfehlungen der Arbeitsgruppe Infektionskrankheiten der EBMT .....	226
Tabelle 20: Qualitätsindikatoren .....	231

## 21. Literaturverzeichnis

1. Balshem, H., Helfand, M., Schunemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., et.al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(4): p. 401-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>
2. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., et.al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(4): p. 407-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247734>
3. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., et.al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(12): p. 1294-302., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21803546>
4. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Alonso-Coello, P., Rind, D., et.al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(12): p. 1283-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21839614>
5. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Kunz, R., Woodcock, J., Brozek, J., Helfand, M., et.al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(12): p. 1303-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802903>
6. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Montori, V., Vist, G., Kunz, R., Brozek, J., et.al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(12): p. 1277-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802904>
7. Go, R. S., Bartley, A. C., Crowson, C. S., Shah, N. D., Habermann, E. B., Holton, S. J., et.al. Association Between Treatment Facility Volume and Mortality of Patients With Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2017. 35(6): p. 598-604., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199819>
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Myeloma: diagnosis and management, 2016., <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/recommendations#monitoring>
9. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom, 2017., [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2840/2017-01-19\\_KHMe-RL\\_Stammzelltransplantation-Multiples-Myelom\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2840/2017-01-19_KHMe-RL_Stammzelltransplantation-Multiples-Myelom_BAnz.pdf)
10. Proctor, I. E., McNamara, C., Rodriguez-Justo, M., Isaacson, P. G., Ramsay, A., Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network. *J Clin Oncol*, 2011. 29(11): p. 1431-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343555>
11. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut, [Requirements for hygiene in the medical care of immunocompromised patients. Recommendations from the Committee for Hospital Hygiene and Infection Prevention at the Robert Koch Institute (RKI)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2010. 53(4): p. 357-88., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20300719>
12. Gratwohl, A., Brand, R., Niederwieser, D., Baldomero, H., Chabannon, C., Cornelissen, J., et.al. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2011. 29(15): p. 1980-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483006>
13. Rood, J. A., Eeltink, C. M., van Zuuren, F. J., Verdonck-de Leeuw, I. M., Huijgens, P. C., Perceived need for information of patients with haematological malignancies: a literature review. *J Clin Nurs*, 2015. 24(3-4): p. 353-69., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890671>
14. Knips, L., Bergenthal, N., Streckmann, F., Monsef, I., Elter, T., Skoetz, N., Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 1(1): p. CD009075., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30702150>
15. LeBlanc, T. W., Baile, W. F., Eggly, S., Bylund, C. L., Kurtin, S., Khurana, M., et.al. Review of the patient-centered communication landscape in multiple myeloma and other hematologic malignancies. *Patient Educ Couns*, 2019. 102(9): p. 1602-1612., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31076236>

16. Sweiss, K., Wirth, S. M., Sharp, L., Park, I., Sweiss, H., Rondelli, D., et.al. Collaborative Physician-Pharmacist-Managed Multiple Myeloma Clinic Improves Guideline Adherence and Prevents Treatment Delays. *J Oncol Pract*, 2018. 14(11): p. e674-e682., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30423263>
17. Landgren, O., Kyle, R. A., Pfeiffer, R. M., Katzmann, J. A., Caporaso, N. E., Hayes, R. B., et.al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5412-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179464>
18. Eisele, L., Durig, J., Huttmann, A., Dührsen, U., Assert, R., Bokhof, B., et.al. Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany. *Ann Hematol*, 2012. 91(2): p. 243-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789623>
19. Zingone, A., Kuehl, W. M., Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol*, 2011. 48(1): p. 4-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21232653>
20. Dispenzieri, A., Katzmann, J. A., Kyle, R. A., Larson, D. R., Melton, L. J., 3rd, Colby, C. L., et.al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet*, 2010. 375(9727): p. 1721-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472173>
21. Kyle, R. A., Durie, B. G., Rajkumar, S. V., Landgren, O., Blade, J., Merlini, G., et.al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia*, 2010. 24(6): p. 1121-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410922>
22. Weber, D. M., Solitary bone and extramedullary plasmacytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005. 2005(1): p. 373-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304406>
23. Reed, V., Shah, J., Medeiros, L. J., Ha, C. S., Mazloom, A., Weber, D. M., et.al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. *Cancer*, 2011. 117(19): p. 4468-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437886>
24. Chamberlain, Marc C., Glantz, Michael, Myelomatous meningitis. *Cancer*, 2008. 112(7): p. 1562-1567., <https://doi.org/10.1002/cncr.23330>
25. van de Donk, N. W., Palumbo, A., Johnsen, H. E., 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. 99(6): p. 984-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658815>
26. Friese, C. R., Abel, G. A., Magazu, L. S., Neville, B. A., Richardson, L. C., Earle, C. C., Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(3): p. 392-400., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19294556>
27. Dimopoulos, M. A., Kastiris, E., Rosinol, L., Blade, J., Ludwig, H., Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 2008. 22(8): p. 1485-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528426>
28. Kyle, R. A., Gertz, M. A., Witzig, T. E., Lust, J. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., et.al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78(1): p. 21-33., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874>
29. Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H. M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., et.al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 2015. 33(26): p. 2863-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240224>
30. Greipp, P. R., San Miguel, J., Durie, B. G., Crowley, J. J., Barlogie, B., Blade, J., et.al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(15): p. 3412-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809451>

31. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., et.al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982. 5(6): p. 649-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
32. Engelhardt, M., Domm, A. S., Dold, S. M., Ihorst, G., Reinhardt, H., Zober, A., et.al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*, 2017. 102(5): p. 910-921., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28154088>
33. Dispenzieri, A., Kyle, R., Merlini, G., Miguel, J. S., 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): p. 215-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020545>
34. Dimopoulos, M., Kyle, R., Fermand, J. P., Rajkumar, S. V., San Miguel, J., Chanan-Khan, A., et.al. Consensus recommendations for standard investigative workup: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 3. *Blood*, 2011. 117(18): p. 4701-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21292778>
35. Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., 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. 15(12): p. e538-48., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439696>
36. Alexiou, C., Kau, R. J., Dietzfelbinger, H., Kremer, M., Spiess, J. C., Schratzenstaller, B., et.al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer*, 1999. 85(11): p. 2305-14., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10357398>
37. Avet-Loiseau, H., Daviet, A., Brigaudeau, C., Callet-Bauchu, E., Terre, C., Lafage-Pochitaloff, M., et.al. Cytogenetic, interphase, and multicolor fluorescence in situ hybridization analyses in primary plasma cell leukemia: a study of 40 patients at diagnosis, on behalf of the Intergroupe Francophone du Myelome and the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood*, 2001. 97(3): p. 822-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157506>
38. Boll, M., Parkins, E., O'Connor, S. J., Rawstron, A. C., Owen, R. G., Extramedullary plasmacytoma are characterized by a 'myeloma-like' immunophenotype and genotype and occult bone marrow involvement. *Br J Haematol*, 2010. 151(5): p. 525-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20880115>
39. Dispenzieri, A., How I treat POEMS syndrome. *Blood*, 2012. 119(24): p. 5650-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22547581>
40. Dispenzieri, A., POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2014. 89(2): p. 214-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24532337>
41. Fernandez de Larrea, C., Kyle, R. A., Durie, B. G., Ludwig, H., Usmani, S., Vesole, D. H., et.al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 2013. 27(4): p. 780-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23288300>
42. Flores-Montero, J., de Tute, R., Paiva, B., Perez, J. J., Bottcher, S., Wind, H., et.al. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma. *Cytometry B Clin Cytom*, 2016. 90(1): p. 61-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26100534>
43. Gonsalves, W. I., Rajkumar, S. V., Go, R. S., Dispenzieri, A., Gupta, V., Singh, P. P., et.al. Trends in survival of patients with primary plasma cell leukemia: a population-based analysis. *Blood*, 2014. 124(6): p. 907-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24957143>
44. Kremer, M., Ott, G., Nathrath, M., Specht, K., Stecker, K., Alexiou, C., et.al. Primary extramedullary plasmacytoma and multiple myeloma: phenotypic differences revealed by immunohistochemical analysis. *J Pathol*, 2005. 205(1): p. 92-101., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15586381>
45. Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K. C., 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): p. e328-e346., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27511158>
46. Kyle, R. A., Rajkumar, S. V., Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Br J Haematol*, 2006. 134(6): p. 573-89., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16938117>
47. McKenna RW, Kyle RD, Kuehl WM, Harris NL, Coupland R, Fend F, Plasma cell neoplasms. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H et al. Lyon. IARC, 2017. p. 241-253.
48. Paiva, B., Vidriales, M. B., Perez, J. J., Mateo, G., Montalban, M. A., Mateos, M. V., et.al. Multiparameter flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. *Haematologica*, 2009. 94(11): p. 1599-602., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880781>
49. Perez-Persona, E., Mateo, G., Garcia-Sanz, R., Mateos, M. V., de Las Heras, N., de Coca, A. G., et.al. Risk of progression in smouldering myeloma and monoclonal gammopathies of unknown significance: comparative analysis of the evolution of monoclonal component and multiparameter flow cytometry of bone marrow plasma cells. *Br J Haematol*, 2010. 148(1): p. 110-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821821>
50. Specht, K., Haralambieva, E., Bink, K., Kremer, M., Mandl-Weber, S., Koch, I., et.al. Different mechanisms of cyclin D1 overexpression in multiple myeloma revealed by fluorescence in situ hybridization and quantitative analysis of mRNA levels. *Blood*, 2004. 104(4): p. 1120-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090460>
51. Weiss, B. M., Abadie, J., Verma, P., Howard, R. S., Kuehl, W. M., A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*, 2009. 113(22): p. 5418-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19234139>
52. Chen, L., Li, J., Xu, W., Qiu, H., Zhu, Y., Zhang, Y., et.al. Molecular cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma studied by interphase fluorescence in situ hybridization. *Exp Oncol*, 2007. 29(2): p. 116-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704743>
53. Dingli, D., Ailawadhi, S., Bergsagel, P. L., Buadi, F. K., Dispenzieri, A., Fonseca, R., et.al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*, 2017. 92(4): p. 578-598., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291589>
54. Paquin, A. R., Kumar, S. K., Buadi, F. K., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., et.al. Overall survival of transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: comparative effectiveness analysis of modern induction regimens on outcome. *Blood Cancer J*, 2018. 8(12): p. 125., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30538223>
55. Rasche, L., Kortum, K. M., Raab, M. S., Weinhold, N., The Impact of Tumor Heterogeneity on Diagnostics and Novel Therapeutic Strategies in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(5): p. 1248., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30871078>
56. Sawyer, J. R., The prognostic significance of cytogenetics and molecular profiling in multiple myeloma. *Cancer Genet*, 2011. 204(1): p. 3-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21356186>
57. Morgan, G. J., Rasche, L., Maintaining therapeutic progress in multiple myeloma by integrating genetic and biological advances into the clinic. *Expert Rev Hematol*, 2018. 11(7): p. 513-523., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944024>
58. Perrot, A., Lauwers-Cances, V., Tournay, E., Hulin, C., Chretien, M. L., Royer, B., et.al. Development and Validation of a Cytogenetic Prognostic Index Predicting Survival in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2019. 37(19): p. 1657-1665., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31091136>
59. Sawyer, J. R., Tian, E., Shaughnessy, J. D., Jr., Epstein, J., Swanson, C. M., Stangeby, C., et.al. Hyperhaploidy is a novel high-risk cytogenetic subgroup in multiple myeloma. *Leukemia*, 2017. 31(3): p. 637-644., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27694925>

60. Barwick, B. G., Neri, P., Bahlis, N. J., Nooka, A. K., Dhodapkar, M. V., Jaye, D. L., et.al. Multiple myeloma immunoglobulin lambda translocations portend poor prognosis. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 1911., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31015454>
61. Shah, V., Sherborne, A. L., Walker, B. A., Johnson, D. C., Boyle, E. M., Ellis, S., et.al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients. *Leukemia*, 2018. 32(1): p. 102-110., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28584253>
62. Thanendrarajan, S., Tian, E., Qu, P., Mathur, P., Schinke, C., van Rhee, F., et.al. The level of deletion 17p and bi-allelic inactivation of TP53 has a significant impact on clinical outcome in multiple myeloma. *Haematologica*, 2017. 102(9): p. e364-e367., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28550191>
63. Walker, B. A., Mavrommatis, K., Wardell, C. P., Ashby, T. C., Bauer, M., Davies, F. E., et.al. Identification of novel mutational drivers reveals oncogene dependencies in multiple myeloma. *Blood*, 2018. 132(6): p. 587-597., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884741>
64. Walker, B. A., Mavrommatis, K., Wardell, C. P., Ashby, T. C., Bauer, M., Davies, F., et.al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*, 2019. 33(1): p. 159-170., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29967379>
65. Weinhold, N., Ashby, C., Rasche, L., Chavan, S. S., Stein, C., Stephens, O. W., et.al. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma. *Blood*, 2016. 128(13): p. 1735-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27516441>
66. Jelinek, T., Bezdekova, R., Zatopkova, M., Burgos, L., Simicek, M., Sevcikova, T., et.al. Current applications of multiparameter flow cytometry in plasma cell disorders. *Blood Cancer J*, 2017. 7(10): p. e617., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29053157>
67. Flores-Montero, J., Sanoja-Flores, L., Paiva, B., Puig, N., Garcia-Sanchez, O., Bottcher, S., et.al. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. *Leukemia*, 2017. 31(10): p. 2094-2103., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28104919>
68. Rawstron, A. C., Orfao, A., Beksac, M., Bezdekova, L., Brooimans, R. A., Bumbea, H., et.al. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica*, 2008. 93(3): p. 431-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268286>
69. Cavo, M., Terpos, E., Nanni, C., Moreau, P., Lentzsch, S., Zweegman, S., et.al. Role of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*, 2017. 18(4): p. e206-e217., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28368259>
70. Hillengass, J., Mouloupoulos, L. A., Delorme, S., Koutoulidis, V., Mosebach, J., Hielscher, T., et.al. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group. *Blood Cancer J*, 2017. 7(8): p. e599., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841211>
71. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H., Zucca, E., et.al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*, 2014. 32(27): p. 3059-68., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113753>
72. Hillengass, J., Fechtner, K., Weber, M. A., Bauerle, T., Ayyaz, S., Heiss, C., et.al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2010. 28(9): p. 1606-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177023>
73. Hillengass, J., Usmani, S., Rajkumar, S. V., Durie, B. G. M., Mateos, M. V., Lonial, S., et.al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*, 2019. 20(6): p. e302-e312., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31162104>

74. Kyle, R. A., Remstein, E. D., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kurtin, P. J., Hodnefield, J. M., et.al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 356(25): p. 2582-90., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582068>
75. Rasche, L., Angtuaco, E., McDonald, J. E., Buros, A., Stein, C., Pawlyn, C., et.al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood*, 2017. 130(1): p. 30-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28432222>
76. Albano, Domenico, Bosio, Giovanni, Treglia, Giorgio, Giubbini, Raffaele, Bertagna, Francesco, 18F-FDG PET/CT in solitary plasmacytoma: metabolic behavior and progression to multiple myeloma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018. 45(1): p. 77-84., <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3810-5>
77. Fouquet, G., Guidez, S., Herbaux, C., Van de Wyngaert, Z., Bonnet, S., Beauvais, D., et.al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 2014. 20(12): p. 3254-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24714772>
78. Lu, Y. Y., Chen, J. H., Lin, W. Y., Liang, J. A., Wang, H. Y., Tsai, S. C., et.al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*, 2012. 37(9): p. 833-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889770>
79. Regelink, J. C., Minnema, M. C., Terpos, E., Kamphuis, M. H., Rajmakers, P. G., Pieters-van den Bos, I. C., et.al. Comparison of modern and conventional imaging techniques in establishing multiple myeloma-related bone disease: a systematic review. *Br J Haematol*, 2013. 162(1): p. 50-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23617231>
80. van Lammeren-Venema, D., Regelink, J. C., Riphagen, II, Zweegman, S., Hoekstra, O. S., Zijlstra, J. M., (1)(8)F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer*, 2012. 118(8): p. 1971-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21887677>
81. Zhang, L., Zhang, X., He, Q., Zhang, R., Fan, W., The role of initial (18)F-FDG PET/CT in the management of patients with suspected extramedullary plasmacytoma. *Cancer Imaging*, 2018. 18(1): p. 19., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29764500>
82. Albano, Domenico, Bosio, Giovanni, Treglia, Giorgio, Giubbini, Raffaele, Bertagna, Francesco, 18F-FDG PET/CT in solitary plasmacytoma: metabolic behavior and progression to multiple myeloma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018. 45(1): p. 77-84., <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3810-5>
83. Kim, P.J., et al., Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Before and After Definitive Radiation Therapy in Patients With Apparently Solitary Plasmacytoma.. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 2009. 74(3): p. 740-746.
84. Nanni, C., Rubello, D., Zamagni, E., Castellucci, P., Ambrosini, V., Montini, G., et.al. 18F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmacytoma of bone. *In Vivo*, 2008. 22(4): p. 513-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712181>
85. Salaun, P. Y., Gastinne, T., Frampas, E., Bodet-Milin, C., Moreau, P., Bodere-Kraeber, F., FDG-positron-emission tomography for staging and therapeutic assessment in patients with plasmacytoma. *Haematologica*, 2008. 93(8): p. 1269-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18519518>
86. Bartel, T. B., Haessler, J., Brown, T. L., Shaughnessy, J. D., Jr., van Rhee, F., Anaissie, E., et.al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood*, 2009. 114(10): p. 2068-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443657>
87. Durie, B. G., Waxman, A. D., D'Agnolo, A., Williams, C. M., Whole-body (18)F-FDG PET identifies high-risk myeloma. *J Nucl Med*, 2002. 43(11): p. 1457-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411548>
88. Gariani, J., Westerland, O., Natas, S., Verma, H., Cook, G., Goh, V., Comparison of whole body magnetic resonance imaging (WBMRI) to whole body computed tomography (WBCT) or (18)F-



- fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT ((18)F-FDG PET/CT) in patients with myeloma: Systematic review of diagnostic performance. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018. 124: p. 66-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29548488>
89. Haznedar, R., Aki, S. Z., Akdemir, O. U., Ozkurt, Z. N., Celeni, O., Yagci, M., et.al. Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011. 38(6): p. 1046-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287167>
90. Moreau, P., Attal, M., Caillot, D., Macro, M., Karlin, L., Garderet, L., et.al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [(18)F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35(25): p. 2911-2918., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28686535>
91. Patriarca, F., Carobolante, F., Zamagni, E., Montefusco, V., Bruno, B., Englaro, E., et.al. The role of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose integrated with computed tomography in the evaluation of patients with multiple myeloma undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(6): p. 1068-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754658>
92. Sachpekidis, C., Mai, E. K., Goldschmidt, H., Hillengass, J., Hose, D., Pan, L., et.al. (18)F-FDG dynamic PET/CT in patients with multiple myeloma: patterns of tracer uptake and correlation with bone marrow plasma cell infiltration rate. *Clin Nucl Med*, 2015. 40(6): p. e300-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783508>
93. Siontis, B., Kumar, S., Dispenzieri, A., Drake, M. T., Lacy, M. Q., Buadi, F., et.al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J*, 2015. 5(10): p. e364., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26495861>
94. Tirumani, S. H., Sakellis, C., Jacene, H., Shinagare, A. B., Munshi, N. C., Ramaiya, N. H., et.al. Role of FDG-PET/CT in Extramedullary Multiple Myeloma: Correlation of FDG-PET/CT Findings With Clinical Outcome. *Clin Nucl Med*, 2016. 41(1): p. e7-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26252323>
95. Weng, W. W., et al., A systematic review of MRI, scintigraphy, FDG-PET and PET/CT for diagnosis of multiple myeloma related bone disease—which is best?. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. 15(22): p. 9879-9884.
96. Zamagni, E., Nanni, C., Gay, F., Pezzi, A., Patriarca, F., Bello, M., et.al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. *Leukemia*, 2016. 30(2): p. 417-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26490489>
97. Zamagni, E., Patriarca, F., Nanni, C., Zannetti, B., Englaro, E., Pezzi, A., et.al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood*, 2011. 118(23): p. 5989-95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900189>
98. Baker, L. L., Goodman, S. B., Perkas, I., Lane, B., Enzmann, D. R., Benign versus pathologic compression fractures of vertebral bodies: assessment with conventional spin-echo, chemical-shift, and STIR MR imaging. *Radiology*, 1990. 174(2): p. 495-502., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2296658>
99. Baur, A., Stabler, A., Bruning, R., Bartl, R., Krodel, A., Reiser, M., et.al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*, 1998. 207(2): p. 349-56., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9577479>
100. Merz, M., Hielscher, T., Wagner, B., Sauer, S., Shah, S., Raab, M. S., et.al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, 2014. 28(9): p. 1902-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535407>
101. Yuh, W. T., Zachar, C. K., Barloon, T. J., Sato, Y., Sickels, W. J., Hawes, D. R., Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant causes with MR imaging. *Radiology*, 1989. 172(1): p. 215-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2740506>

102. Derlin, T., Peldschus, K., Munster, S., Bannas, P., Herrmann, J., Stubig, T., et.al. Comparative diagnostic performance of (1)(8)F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Eur Radiol*, 2013. 23(2): p. 570-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843058>
103. Boellaard, R., O'Doherty, M. J., Weber, W. A., Mottaghy, F. M., Lonsdale, M. N., Stroobants, S. G., et.al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010. 37(1): p. 181-200., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915839>
104. Fonti, R., Larobina, M., Del Vecchio, S., De Luca, S., Fabbricini, R., Catalano, L., et.al. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med*, 2012. 53(12): p. 1829-35., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071351>
105. Lapa, C., Luckerath, K., Malzahn, U., Samnick, S., Einsele, H., Buck, A. K., et.al. 18 FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. *Oncotarget*, 2014. 5(17): p. 7381-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25277179>
106. Stolzenburg, A., Luckerath, K., Samnick, S., Speer, M., Kneer, K., Schmid, J. S., et.al. Prognostic value of [(18)F]FDG-PET/CT in multiple myeloma patients before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45(10): p. 1694-1704., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610955>
107. Zamagni, E., Nanni, C., Mancuso, K., Tacchetti, P., Pezzi, A., Pantani, L., et.al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(19): p. 4384-90., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26078390>
108. Caers, J., Paiva, B., Zamagni, E., Leleu, X., Blade, J., Kristinsson, S. Y., et.al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol*, 2018. 11(1): p. 10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29338789>
109. Mouloupoulos, L. A., Koutoulidis, V., Hillengass, J., Zamagni, E., Aquerreta, J. D., Roche, C. L., et.al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J*, 2018. 8(10): p. 95., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30287814>
110. Bäuerle, T., Hillengass, J., Fechtner, K., Zechmann, C. M., Grenacher, L., Moehler, T. M., et.al. Multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: importance of whole-body versus spinal MR imaging. *Radiology*, 2009. 252(2): p. 477-85.
111. Boellaard, R., Delgado-Bolton, R., Oyen, W. J., Giammarile, F., Tatsch, K., Eschner, W., et.al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. 42(2): p. 328-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452219>
112. Laubach, J., Garderet, L., Mahindra, A., Gahrton, G., Caers, J., Sezer, O., et.al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 2016. 30(5): p. 1005-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26710887>
113. Vij, R., Kumar, S., Zhang, M. J., Zhong, X., Huang, J., Dispenzieri, A., et.al. Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(2): p. 335-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445028>
114. Caers, J., Garderet, L., Kortum, K. M., O'Dwyer, M. E., van de Donk, Nwcj, Binder, M., et.al. European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*, 2018. 103(11): p. 1772-1784., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171031>

115. Moreau, P., San Miguel, J., Sonneveld, P., Mateos, M. V., Zamagni, E., Avet-Loiseau, H., et.al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2017. 28(suppl\_4): p. iv52-iv61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453614>
116. Munshi, NC, Avet-Loiseau, H, Anderson, KC, Neri, P, Paiva, B, Samur, M, et.al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma., 2020. 4 (23)(23): p. 5988-5999., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284948>
117. Korde, N., Roschewski, M., Zingone, A., Kwok, M., Manasanch, E. E., Bhutani, M., et.al. Treatment With Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone With Lenalidomide Extension in Patients With Smoldering or Newly Diagnosed Multiple Myeloma. JAMA Oncol, 2015. 1(6): p. 746-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181891>
118. Landgren, O., Devlin, S., Boulad, M., Mailankody, S., Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant, 2016. 51(12): p. 1565-1568., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27595280>
119. Mateos, M. V., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Teruel, A. I., Lopez de la Guia, A., Lopez, J., et.al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators?. Blood, 2014. 124(12): p. 1887-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25102853>
120. Munshi, N. C., Avet-Loiseau, H., Rawstron, A. C., Owen, R. G., Child, J. A., Thakurta, A., et.al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol, 2017. 3(1): p. 28-35., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27632282>
121. Paiva, B., Vidriales, M. B., Cervero, J., Mateo, G., Perez, J. J., Montalban, M. A., et.al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. Blood, 2008. 112(10): p. 4017-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669875>
122. Silvennoinen, R., Kairisto, V., Pelliniemi, T. T., Putkonen, M., Anttila, P., Saily, M., et.al. Assessment of molecular remission rate after bortezomib plus dexamethasone induction treatment and autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients. Br J Haematol, 2013. 160(4): p. 561-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206270>
123. EMA, Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies, 2018.
124. FDA, Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment. Guidance for Industry, 2018.
125. Kalina, T., Flores-Montero, J., van der Velden, V. H., Martin-Ayuso, M., Bottcher, S., Ritgen, M., et.al. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. Leukemia, 2012. 26(9): p. 1986-2010., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22948490>
126. Ladetto, M., Bruggemann, M., Monitillo, L., Ferrero, S., Pepin, F., Drandi, D., et.al. Next-generation sequencing and real-time quantitative PCR for minimal residual disease detection in B-cell disorders. Leukemia, 2014. 28(6): p. 1299-307., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342950>
127. Martinez-Lopez, J., Lahuerta, J. J., Pepin, F., Gonzalez, M., Barrio, S., Ayala, R., et.al. Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. Blood, 2014. 123(20): p. 3073-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24646471>
128. van Dongen, J. J., Lhermitte, L., Bottcher, S., Almeida, J., van der Velden, V. H., Flores-Montero, J., et.al. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia, 2012. 26(9): p. 1908-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552007>
129. Baertsch, M. A., Hundemer, M., Hillengass, J., Goldschmidt, H., Raab, M. S., Therapeutic monoclonal antibodies in combination with pomalidomide can overcome refractoriness to both

- agents in multiple myeloma: A case-based approach. *Hematol Oncol*, 2018. 36(1): p. 258-261., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28840598>
130. Merz, Maximilian, Hielscher, Thomas, Seckinger, Anja, Hose, Dirk, Bertsch, Uta, Neben, Kai, et.al. Longitudinal Fluorescence in Situ Hybridization at Primary Diagnosis and Relapse Reveals Clonal Evolution after Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Blood*, 2016. 128(22): p. 4415-4415., <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.4415.4415>
131. Sharma, M., Zhang, M. J., Zhong, X., Abidi, M. H., Akpek, G., Bacher, U., et.al. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. 20(11): p. 1796-803., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046833>
132. Nazarian, R., Shi, H., Wang, Q., Kong, X., Koya, R. C., Lee, H., et.al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*, 2010. 468(7326): p. 973-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107323>
133. Raab, M. S., Breitkreutz, I., Anderhub, S., Ronnest, M. H., Leber, B., Larsen, T. O., et.al. GF-15, a novel inhibitor of centrosomal clustering, suppresses tumor cell growth in vitro and in vivo. *Cancer Res*, 2012. 72(20): p. 5374-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22942257>
134. Duma, N., Azam, T., Riaz, I. B., Gonzalez-Velez, M., Ailawadhi, S., Go, R., Representation of Minorities and Elderly Patients in Multiple Myeloma Clinical Trials. *Oncologist*, 2018. 23(9): p. 1076-1078., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29700207>
135. Saini, N. Y., Patel, R., Varma, A., Bashir, Q., Delgado, R., Rondon, G., et.al. Melphalan-based autologous transplant in octogenarian multiple myeloma patients. *Am J Hematol*, 2019. 94(1): p. E2-E5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300461>
136. Mikhael, J., Ismaila, N., Cheung, M. C., Costello, C., Dhodapkar, M. V., Kumar, S., et.al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2019. 37(14): p. 1228-1263., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30932732>
137. Gay, F., Engelhardt, M., Terpos, E., Wasch, R., Giaccone, L., Auner, H. W., et.al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*, 2018. 103(2): p. 197-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217780>
138. Zweegman, S., Engelhardt, M., Larocca, A., Aging, Eha Swg on, Hematology, Elderly patients with multiple myeloma: towards a frailty approach?. *Curr Opin Oncol*, 2017. 29(5): p. 315-321., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28763310>
139. Engelhardt, M., Dold, S. M., Ihorst, G., Zober, A., Moller, M., Reinhardt, H., et.al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica*, 2016. 101(9): p. 1110-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27479825>
140. Gregersen, H., Vangsted, A. J., Abildgaard, N., Andersen, N. F., Pedersen, R. S., Frolund, U. C., et.al. The impact of comorbidity on mortality in multiple myeloma: a Danish nationwide population-based study. *Cancer Med*, 2017. 6(7): p. 1807-1816., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28639741>
141. Saad, A., Mahindra, A., Zhang, M. J., Zhong, X., Costa, L. J., Dispenzieri, A., et.al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014. 20(3): p. 402-408 e1., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342394>
142. Rosko, A. E., Huang, Y., Benson, D. M., Efebera, Y. A., Hofmeister, C., Jaglowski, S., et.al. Use of a comprehensive frailty assessment to predict morbidity in patients with multiple myeloma undergoing transplant. *J Geriatr Oncol*, 2019. 10(3): p. 479-485., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29983352>
143. Kumar, S. K., Callander, N. S., Alsina, M., Atanackovic, D., Biermann, J. S., Castillo, J., et.al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018. 16(1): p. 11-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295877>

144. Cook, G., Larocca, A., Facon, T., Zweegman, S., Engelhardt, M., Defining the vulnerable patient with myeloma—a frailty position paper of the European Myeloma Network. *Leukemia*, 2020. 34(9): p. 2285-2294., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32555295>
145. Mian, H., Brouwers, M., Kouroukis, C. T., Wildes, T. M., Comparison of Frailty Scores in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma: A Review. *J Frailty Aging*, 2019. 8(4): p. 215-221., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31637409>
146. Hari, P., Romanus, D., Luptakova, K., Blazer, M., Yong, C., Raju, A., et.al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol*, 2018. 9(2): p. 138-144., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29056336>
147. Gengenbach, L., Reinhardt, H., Ihorst, G., Ajayi, S., Dold, S. M., Kohler, M., et.al. Navigating the changing multiple myeloma treatment landscape: clinical practice patterns of MM patients treated in- and outside German DSMM study group trials. *Leuk Lymphoma*, 2018. 59(11): p. 2692-2699., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29569975>
148. Waldschmidt, J. M., Keller, A., Ihorst, G., Grishina, O., Muller, S., Wider, D., et.al. Safety and efficacy of vorinostat, bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in a phase I/II study for relapsed or refractory multiple myeloma (VERUMM study: vorinostat in elderly, relapsed and unfit multiple myeloma). *Haematologica*, 2018. 103(10): p. e473-e479., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29674494>
149. Kuchlin, S., Duffner, J., Scheubeck, S., Schoeller, K., Maruschke, L., Seidl, M., et.al. Kidney embolization induces prompt organ response in a 86-year-old patient with MGRS-related AL-amyloidosis. *Hemodial Int*, 2019. 23(2): p. E59-E64., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30548910>
150. Larocca, Alessandra, Salvini, Marco, De Paoli, Lorenzo, Cascavilla, Nicola, Benevolo, Giulia, Galli, Monica, et.al. Efficacy and Feasibility of Dose/Schedule-Adjusted Rd-R Vs. Continuous Rd in Elderly and Intermediate-Fit Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients: RV-MM-PI-0752 Phase III Randomized Study. *Blood*, 2018. 132(Supplement 1): p. 305-305., <http://dx.doi.org/10.1182/BLOOD-2018-99-111796>
151. Decoster, L., Van Puyvelde, K., Mohile, S., Wedding, U., Basso, U., Colloca, G., et.al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations dagger. *Ann Oncol*, 2015. 26(2): p. 288-300., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936581>
152. Wildiers, H., Heeren, P., Puts, M., Topinkova, E., Janssen-Heijnen, M. L., Extermann, M., et.al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32(24): p. 2595-603., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071125>
153. Mohile, S. G., Dale, W., Somerfield, M. R., Schonberg, M. A., Boyd, C. M., Burhenn, P. S., et.al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*, 2018. 36(22): p. 2326-2347., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29782209>
154. Jolly, T. A., Deal, A. M., Nyrop, K. A., Williams, G. R., Pergolotti, M., Wood, W. A., et.al. Geriatric assessment-identified deficits in older cancer patients with normal performance status. *Oncologist*, 2015. 20(4): p. 379-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25765876>
155. Puts, M. T., Santos, B., Hardt, J., Monette, J., Girre, V., Atenafu, E. G., et.al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. *Ann Oncol*, 2014. 25(2): p. 307-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256847>
156. Puts, M. T., Hardt, J., Monette, J., Girre, V., Springall, E., Alibhai, S. M., Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(15): p. 1133-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851269>
157. Hamaker, M. E., Prins, M. C., Stauder, R., The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy—a systematic review. *Leuk Res*, 2014. 38(3): p. 275-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24439052>

158. Hamaker, M. E., Te Molder, M., Thielen, N., van Munster, B. C., Schiphorst, A. H., van Huis, L. H., The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - A systematic review. *J Geriatr Oncol*, 2018. 9(5): p. 430-440., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29631898>
159. Hurria, A., Togawa, K., Mohile, S. G., Owusu, C., Klepin, H. D., Gross, C. P., et.al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 2011. 29(25): p. 3457-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810685>
160. Magnuson, A., Allore, H., Cohen, H. J., Mohile, S. G., Williams, G. R., Chapman, A., et.al. Geriatric assessment with management in cancer care: Current evidence and potential mechanisms for future research. *J Geriatr Oncol*, 2016. 7(4): p. 242-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197915>
161. Goede, V., Stauder, R., Multidisciplinary care in the hematology clinic: Implementation of geriatric oncology. *J Geriatr Oncol*, 2019. 10(3): p. 497-503., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30241779>
162. Goede, V., Wedding, U., Vom geriatrischen Assessment zur geriatrischen Intervention. *Der Onkologe*, 2019. 25(9): p. 776-783., <https://doi.org/10.1007/s00761-019-0573-6>
163. Greil, C., Engelhardt, M., Ihorst, G., Schoeller, K., Bertz, H., Marks, R., et.al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica*, 2019. 104(2): p. 370-379., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237266>
164. Kyle, R. A., Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc*, 1975. 50(1): p. 29-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1110582>
165. Knudsen, L. M., Hippe, E., Hjorth, M., Holmberg, E., Westin, J., Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*, 1994. 53(4): p. 207-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957804>
166. Knudsen, L. M., Hjorth, M., Hippe, E., Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol*, 2000. 65(3): p. 175-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007053>
167. Alexanian, R., Barlogie, B., Dixon, D., Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med*, 1990. 150(8): p. 1693-5.
168. Bladé, J., Fernández-Llama, P., Bosch, F., Montolíu, J., Lens, X. M., Montoto, S., et.al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med*, 1998. 158(17): p. 1889-93.
169. Leung, N., Bridoux, F., Batuman, V., Chaidos, A., Cockwell, P., D'Agati, V. D., et.al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*, 2019. 15(1): p. 45-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30510265>
170. Fish, R., Pinney, J., Jain, P., Addison, C., Jones, C., Jayawardene, S., et.al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(11): p. 1977-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651154>
171. Soares, S. M., Fervenza, F. C., Lager, D. J., Gertz, M. A., Cosio, F. G., Leung, N., Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. *Am J Kidney Dis*, 2008. 52(6): p. 1079-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649980>
172. Leung, N., Bridoux, F., Hutchison, C. A., Nasr, S. H., Cockwell, P., Fervenza, J. P., et.al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*, 2012. 120(22): p. 4292-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047823>
173. Summary of Recommendation Statements. *Kidney international supplements*, 2012. 2(1): p. 8-12., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018916>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4089654>

174. Desport, E., Bridoux, F., Sirac, C., Delbes, S., Bender, S., Fernandez, B., et.al. Al amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. 7(1): p. 54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22909024>
175. San Miguel, JF, Lahuerta, JJ, García-Sanz, R, Alegre, A, Bladé, J, Martínez, R, et.al. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation?, 2000. 1 (1)(1): p. 28-36., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920166>
176. Lee, CK, Zangari, M, Barlogie, B, Fassas, A, van Rhee, F, Thertulien, R, et.al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant., 2004. 33 (8)(8): p. 823-8., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14767499>
177. Chen, N, Lau, H, Kong, L, Kumar, G, Zeldis, JB, Knight, R, et.al. Pharmacokinetics of lenalidomide in subjects with various degrees of renal impairment and in subjects on hemodialysis., 2007. 47 (12)(12): p. 1466-75., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17954615>
178. Dimopoulos, MA, Christoulas, D, Roussou, M, Kastiris, E, Migkou, M, Gavriatopoulou, M, et.al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment., 2010. 85 (1)(1): p. 1-5., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20192988>
179. Li, Y, Wang, X, O'Mara, E, Dimopoulos, MA, Sonneveld, P, Weisel, KC, et.al. Population pharmacokinetics of pomalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma with various degrees of impaired renal function., 2017. 9 (): p. 133-145., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184451>
180. Gupta, N, Zhao, Y, Hui, AM, Esseltine, DL, Venkatakrisnan, K, Switching from body surface area-based to fixed dosing for the investigational proteasome inhibitor ixazomib: a population pharmacokinetic analysis., 2015. 79 (5)(5): p. 789-800., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25377318>
181. Gupta, N, Hanley, MJ, Harvey, RD, Badros, A, Lipe, B, Kukreti, V, et.al. A pharmacokinetics and safety phase 1/1b study of oral ixazomib in patients with multiple myeloma and severe renal impairment or end-stage renal disease requiring haemodialysis., 2016. 174 (5)(5): p. 748-59., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27196567>
182. Ball, S, Behera, TR, Anwer, F, Chakraborty, R, Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials., 2020. 99 (6)(6): p. 1265-1271., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382772>
183. Berdeja, J, Jagannath, S, Zonder, J, Badros, A, Kaufman, JL, Manges, R, et.al. Pharmacokinetics and Safety of Elotuzumab Combined With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma and Various Levels of Renal Impairment: Results of a Phase Ib Study., 2016. 16 (3)(3): p. 129-38., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26795075>
184. Cejalvo, MJ, Legarda, M, Abella, E, Cabezudo, E, Encinas, C, García-Feria, A, et.al. Single-agent daratumumab in patients with relapsed and refractory multiple myeloma requiring dialysis: results of a Spanish retrospective, multicentre study., 2020. 190 (5)(5): p. e289-e292., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31792926>
185. Dimopoulos, M. A., Roussou, M., Gkotzamanidou, M., Nikitas, N., Psimenou, E., Mparmparoussi, D., et.al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia*, 2013. 27(2): p. 423-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22763386>
186. Ludwig, H., Adam, Z., Hajek, R., Greil, R., Tothova, E., Keil, F., et.al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*, 2010. 28(30): p. 4635-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823423>
187. Kooiman, J., Pasha, S. M., Zondag, W., Sijpkens, Y. W., van der Molen, A. J., Huisman, M. V., et.al. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *Eur J Radiol*, 2012. 81(10): p. 2554-61., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177326>
188. Moos, S. I., van Vemde, D. N., Stoker, J., Bipat, S., Contrast induced nephropathy in patients undergoing intravenous (IV) contrast enhanced computed tomography (CECT) and the

- relationship with risk factors: a meta-analysis. *Eur J Radiol*, 2013. 82(9): p. e387-99., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711425>
189. van der Molen, A. J., Reimer, P., Dekkers, I. A., Bongartz, G., Bellin, M. F., Bertolotto, M., et.al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 2018. 28(7): p. 2845-2855., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29426991>
190. van der Molen, A. J., Reimer, P., Dekkers, I. A., Bongartz, G., Bellin, M. F., Bertolotto, M., et.al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 2018. 28(7): p. 2856-2869., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29417249>
191. Adults, M. W. P. O. L. I., Analysis And Management Of Renal Failure In Fourth MRC Myelomatosis Trial. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 1984. 288: p. 1411-1416.
192. Sanders, P. W., Booker, B. B., Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest*, 1992. 89(2): p. 630-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1737851>
193. Holland, M. D., Galla, J. H., Sanders, P. W., Luke, R. G., Effect of urinary pH and diatrizoate on Bence Jones protein nephrotoxicity in the rat. *Kidney Int*, 1985. 27(1): p. 46-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2984452>
194. Sathick, I. J., Drosou, M. E., Leung, N., Myeloma light chain cast nephropathy, a review. *J Nephrol*, 2019. 32(2): p. 189-198., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730782>
195. Heher, E. C., Goes, N. B., Spitzer, T. R., Raje, N. S., Humphreys, B. D., Anderson, K. C., et.al. Kidney disease associated with plasma cell dyscrasias. *Blood*, 2010. 116(9): p. 1397-404., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462963>
196. Hutchison, C. A., Cockwell, P., Moroz, V., Bradwell, A. R., Fifer, L., Gillmore, J. D., et.al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol*, 2019. 6(4): p. e217-e228., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30872075>
197. Bridoux, F., Carron, P. L., Pegourie, B., Alamartine, E., Augeul-Meunier, K., Karras, A., et.al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017. 318(21): p. 2099-2110., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209721>
198. Clark, W. F., Stewart, A. K., Rock, G. A., Sternbach, M., Sutton, D. M., Barrett, B. J., et.al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2005. 143(11): p. 777-84., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330788>
199. Cairns, H. S., Dawnay, A., Woolfson, R. G., Unwin, R. J., Evaluation of therapy for cast nephropathy: failure of colchicine to alter urinary Tamm Horsfall glycoprotein excretion in normal subjects. *Exp Nephrol*, 1994. 2(4): p. 257-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8069661>
200. Schwartz, J., Padmanabhan, A., Aquilino, N., Balogun, R. A., Connelly-Smith, L., Delaney, M., et.al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher*, 2016. 31(3): p. 149-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322218>
201. Muchtar, E., Gertz, M. A., Kumar, S. K., Lacy, M. Q., Dingli, D., Buadi, F. K., et.al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. *Blood*, 2017. 129(15): p. 2111-2119., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126928>
202. Sidana, S., Sidiqi, M. H., Dispenzieri, A., Buadi, F. K., Lacy, M. Q., Muchtar, E., et.al. Fifteen year overall survival rates after autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Am J Hematol*, 2019. 94(9): p. 1020-1026., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31254301>
203. Sidiqi, M. H., Aljama, M. A., Jevremovic, D., Muchtar, E., Buadi, F. K., Warsame, R., et.al. Prognostic Significance of Stringent Complete Response after Stem Cell Transplantation in



- Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24(11): p. 2360-2364., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29964192>
204. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013. 3(1): p. 63-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25018976>
205. Chapter 5: Referral to specialists and models of care. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013. 3(1): p. 112-119., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599001>
206. Chapter 3: Management of progression and complications of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013. 3(1): p. 73-90., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25598999>
207. Chapter 4: Other complications of CKD: CVD, medication dosage, patient safety, infections, hospitalizations, and caveats for investigating complications of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013. 3(1): p. 91-111., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599000>
208. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, C. K. D. M. B. D. Update Work Group, KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011), 2017. 7(1): p. 1-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30675420>
209. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2016. 16(11): p. 1-202.
210. Fenton, S. S., Schaubel, D. E., Desmeules, M., Morrison, H. I., Mao, Y., Copleston, P., et.al. Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates. *Am J Kidney Dis*, 1997. 30(3): p. 334-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9292560>
211. Johansen, K. L., Zhang, R., Huang, Y., Chen, S. C., Blagg, C. R., Goldfarb-Rumyantzev, A. S., et.al. Survival and hospitalization among patients using nocturnal and short daily compared to conventional hemodialysis: a USRDS study. *Kidney Int*, 2009. 76(9): p. 984-90., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19692997>
212. Tsakiris, D. J., Stel, V. S., Finne, P., Fraser, E., Heaf, J., de Meester, J., et.al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: an ERA-EDTA Registry study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(4): p. 1200-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20037169>
213. Nelson, C. B., Port, F. K., Wolfe, R. A., Guire, K. E., Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patient survival with evaluation of trends during the 1980s. *J Am Soc Nephrol*, 1992. 3(5): p. 1147-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1482753>
214. Held, P. J., Port, F. K., Turenne, M. N., Gaylin, D. S., Hamburger, R. J., Wolfe, R. A., Continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. *Kidney Int*, 1994. 45(4): p. 1163-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8007587>
215. Tzamaloukas, A. H., Yuan, Z. Y., Balaskas, E., Oreopoulos, D. G., CAPD in end stage patients with renal disease due to diabetes mellitus—an update. *Adv Perit Dial*, 1992. 8: p. 185-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1361783>
216. O'Donoghue, D., Manos, J., Pearson, R., Scott, P., Bakran, A., Johnson, R., et.al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and renal transplantation: a ten-year experience in a single center. *Perit Dial Int*, 1992. 12(2): p. 242, 245-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1586689>
217. Nissenson, A. R., Gentile, D. E., Soderblom, R. E., Oliver, D. F., Brax, C., Morbidity and mortality of continuous ambulatory peritoneal dialysis: regional experience and long-term prospects. *Am J Kidney Dis*, 1986. 7(3): p. 229-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3082189>
218. Vonesh, E. F., Moran, J., Mortality in end-stage renal disease: a reassessment of differences between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 1999. 10(2): p. 354-65., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10215336>
219. Murphy, S. W., Foley, R. N., Barrett, B. J., Kent, G. M., Morgan, J., Barre, P., et.al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. *Kidney Int*, 2000. 57(4): p. 1720-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10760108>

220. Locatelli, F., Marcelli, D., Conte, F., D'Amico, M., Vecchio, L. D., Limido, A., et.al. Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2001. 12(11): p. 2411-2417., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11675417>
221. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Payne, R., Saris, S., Kryscio, R. J., et.al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*, 2005. 366(9486): p. 643-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16112300>
222. Fehlings, M. G., Nater, A., Tetreault, L., Kopjar, B., Arnold, P., Dekutoski, M., et.al. Survival and Clinical Outcomes in Surgically Treated Patients With Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Results of the Prospective Multicenter AOSpine Study. *J Clin Oncol*, 2016. 34(3): p. 268-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598751>
223. Rades, D., Segedin, B., Conde-Moreno, A. J., Garcia, R., Perpar, A., Metz, M., et.al. Radiotherapy With 4 Gy x 5 Versus 3 Gy x 10 for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Final Results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol*, 2016. 34(6): p. 597-602., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26729431>
224. Sadeghi-Naini, M., Aarabi, S., Shokraneh, F., Janani, L., Vaccaro, A. R., Rahimi-Movaghar, V., Vertebroplasty and Kyphoplasty for Metastatic Spinal Lesions: A Systematic Review. *Clin Spine Surg*, 2018. 31(5): p. 203-210., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29283901>
225. Health Quality, Ontario, Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2016. 16(11): p. 1-202., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298655>
226. Rades, D., Hoskin, P. J., Stalpers, L. J., Schulte, R., Poortmans, P., Veninga, T., et.al. Short-course radiotherapy is not optimal for spinal cord compression due to myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64(5): p. 1452-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413695>
227. Matuschek, C., Ochtrup, T. A., Bolke, E., Ganswindt, U., Fenk, R., Gripp, S., et.al. Effects of Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a Single Institution. *Radiat Oncol*, 2015. 10: p. 71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25889851>
228. Rudzianskiene, M., Inciura, A., Gerbutavicius, R., Rudzianskas, V., Macas, A., Simoliuniene, R., et.al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma : A prospective randomised study. *Strahlenther Onkol*, 2017. 193(9): p. 742-749., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28573476>
229. Lang, K., Konig, L., Bruckner, T., Forster, R., Sprave, T., Schlampp, I., et.al. Stability of Spinal Bone Lesions in Patients With Multiple Myeloma After Radiotherapy-A Retrospective Analysis of 130 Cases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017. 17(12): p. e99-e107., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28993162>
230. Lee, S. S., Lee, J. J., Efficacy and Safety of Melphalan, Cyclophosphamide and Dexamethasone (MCD) as a Salvage Treatment for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Chonnam Med J*, 2019. 55(1): p. 25-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30740337>
231. Talamo, G., Dimaio, C., Abbi, K. K., Pandey, M. K., Malysz, J., Creer, M. H., et.al. Current role of radiation therapy for multiple myeloma. *Front Oncol*, 2015. 5: p. 40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25741475>
232. Rades, D., Panzner, A., Rudat, V., Karstens, J. H., Schild, S. E., Dose escalation of radiotherapy for metastatic spinal cord compression (MSCC) in patients with relatively favorable survival prognosis. *Strahlenther Onkol*, 2011. 187(11): p. 729-35., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037654>
233. Balducci, M., Chiesa, S., Manfrida, S., Rossi, E., Za, T., Frascino, V., et.al. Impact of radiotherapy on pain relief and recalcification in plasma cell neoplasms: long-term experience. *Strahlenther Onkol*, 2011. 187(2): p. 114-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21336712>
234. Stolting, T., Knauerhase, H., Klautke, G., Kundt, G., Fietkau, R., Total and single doses influence the effectiveness of radiotherapy in palliative treatment of plasmacytoma. *Strahlenther Onkol*, 2008. 184(9): p. 465-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016025>

235. Yaneva, M. P., Goranova-Marinova, V., Goranov, S., Palliative radiotherapy in patients with multiple myeloma. *J BUON*, 2006. 11(1): p. 43-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17318951>
236. Audat, Z. A., Hajyousef, M. H., Fawareh, M. D., Alawneh, K. M., Odat, M. A., Barbarawi, M. M., et.al. Comparison if the addition of multilevel vertebral augmentation to conventional therapy will improve the outcome of patients with multiple myeloma. *Scoliosis Spinal Disord*, 2016. 11: p. 47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050604>
237. Kasperk, C., Haas, A., Hillengass, J., Weiss, C., Neben, K., Goldschmidt, H., et.al. Kyphoplasty in patients with multiple myeloma a retrospective comparative pilot study. *J Surg Oncol*, 2012. 105(7): p. 679-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960293>
238. Rades, D., Conde-Moreno, A. J., Cacicedo, J., Segedin, B., Rudat, V., Schild, S. E., Excellent outcomes after radiotherapy alone for malignant spinal cord compression from myeloma. *Radiol Oncol*, 2016. 50(3): p. 337-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27679551>
239. Brighton, T. A., Khot, A., Harrison, S. J., Ghez, D., Weiss, B. M., Kirsch, A., et.al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Siltuximab in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res*, 2019. 25(13): p. 3772-3775., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30890552>
240. Kastritis, E., Mouloupoulos, L. A., Terpos, E., Koutoulidis, V., Dimopoulos, M. A., The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia*, 2014. 28(12): p. 2402-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25079172>
241. Kastritis, E., Terpos, E., Mouloupoulos, L., Spyropoulou-Vlachou, M., Kanellias, N., Eleftherakis-Papaikovou, E., et.al. Extensive bone marrow infiltration and abnormal free light chain ratio identifies patients with asymptomatic myeloma at high risk for progression to symptomatic disease. *Leukemia*, 2013. 27(4): p. 947-53., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183429>
242. Larsen, J. T., Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Katzmann, J. A., Rajkumar, S. V., Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia*, 2013. 27(4): p. 941-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183428>
243. Mateos, M. V., Hernandez, M. T., Giraldo, P., de la Rubia, J., de Arriba, F., Lopez Corral, L., et.al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2013. 369(5): p. 438-47., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902483>
244. Rajkumar, S. V., Fonseca, R., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Lust, J. A., Witzig, T. E., et.al. Methods for estimation of bone marrow plasma cell involvement in myeloma: predictive value for response and survival in patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Am J Hematol*, 2001. 68(4): p. 269-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11754416>
245. Rajkumar, S. V., Larson, D., Kyle, R. A., Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2011. 365(5): p. 474-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21812699>
246. Waxman, A. J., Mick, R., Garfall, A. L., Cohen, A., Vogl, D. T., Stadtmauer, E. A., et.al. Classifying ultra-high risk smoldering myeloma. *Leukemia*, 2015. 29(3): p. 751-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25371175>
247. Cai, Q. Q., Wang, C., Cao, X. X., Cai, H., Zhou, D. B., Li, J., Efficacy and safety of low-dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory POEMS syndrome. *Eur J Haematol*, 2015. 95(4): p. 325-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25401269>
248. D'Souza, A., Lacy, M., Gertz, M., Kumar, S., Buadi, F., Hayman, S., et.al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*, 2012. 120(1): p. 56-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611150>
249. Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Kumar, S. K., Buadi, F., Dingli, D., et.al. Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *Eur J Haematol*, 2008. 80(5): p. 397-406., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221391>

250. He, H., Fu, W., Du, J., Jiang, H., Hou, J., Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. *Br J Haematol*, 2018. 181(1): p. 126-128., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146276>
251. Humeniuk, M. S., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Kyle, R. A., Witzig, T. E., Kumar, S. K., et.al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood*, 2013. 122(1): p. 68-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23699599>
252. Jaccard, A., Royer, B., Bordessoule, D., Brouet, J. C., Feraud, J. P., High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood*, 2002. 99(8): p. 3057-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929800>
253. Kuwabara, S., Dispenzieri, A., Arimura, K., Misawa, S., Nakaseko, C., Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 2012(6): p. CD006828., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696361>
254. Kuwabara, S., Misawa, S., Kanai, K., Suzuki, Y., Kikkawa, Y., Sawai, S., et.al. Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology*, 2008. 71(21): p. 1691-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18832140>
255. Royer, B., Merlusca, L., Abraham, J., Musset, L., Haroche, J., Choquet, S., et.al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol*, 2013. 88(3): p. 207-12., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23335406>
256. Zagouri, F., Kastiris, E., Gavriatopoulou, M., Sergentanis, T. N., Psaltopoulou, T., Terpos, E., et.al. Lenalidomide in patients with POEMS syndrome: a systematic review and pooled analysis. *Leuk Lymphoma*, 2014. 55(9): p. 2018-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295131>
257. Dispenzieri, A., POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*, 2017. 92(8): p. 814-829., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699668>
258. Dispenzieri, A., Kyle, R. A., Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005. 18(4): p. 673-88., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16026744>
259. Bridoux, F., Leung, N., Hutchison, C. A., Touchard, G., Sethi, S., Feraud, J. P., et.al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*, 2015. 87(4): p. 698-711., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607108>
260. Cohen, C., Royer, B., Javaugue, V., Szalat, R., El Karoui, K., Caulier, A., et.al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int*, 2015. 88(5): p. 1135-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176826>
261. Czarnecki, P. G., Lager, D. J., Leung, N., Dispenzieri, A., Cosio, F. G., Fervenza, F. C., Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. *Kidney Int*, 2009. 75(4): p. 420-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19037251>
262. Feraud, J. P., Bridoux, F., Dispenzieri, A., Jaccard, A., Kyle, R. A., Leung, N., et.al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*, 2018. 132(14): p. 1478-1485., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30012636>
263. Herrmann, S. M., Gertz, M. A., Stegall, M. D., Dispenzieri, A., Cosio, F. C., Kumar, S., et.al. Long-term outcomes of patients with light chain amyloidosis (AL) after renal transplantation with or without stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. 26(6): p. 2032-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543655>
264. Lee, H., , L. Street, , J. Tay, , J. Grossman, , J. F. Thall, , D. Goodyear, , et.al. Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance - a Single Center Experience. *Blood*, 2018. 132: p. 4495-4495.
265. Sayed, R. H., Wechalekar, A. D., Gilbertson, J. A., Bass, P., Mahmood, S., Sachchithanatham, S., et.al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. *Blood*, 2015. 126(26): p. 2805-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392598>

266. Fakhri, B., Fiala, M. A., Tuchman, S. A., Wildes, T. M., Undertreatment of Older Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018. 18(3): p. 219-224., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429818>
267. Cavo, Michele, Hájek, Roman, Pantani, Lucia, Beksac, Meral, Oliva, Stefania, Dozza, Luca, et.al. Autologous Stem Cell Transplantation Versus Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Second Interim Analysis of the Phase 3 EMN02/HO95 Study. *Blood*, 2017. 130(Supplement 1): p. 397-397., [https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.397.397](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.397.397)
268. Gay, F., Genuardi, M., Hajek, R., Petrucci, M. T., Pour, L., Falcone, A. P., et.al. Improved overall survival with autologous transplantation vs cyclophosphamide-lenalidomide-dexamethasone in newly diagnosed myeloma: a phase 3 trial. *Haematologica*, 2015. 100: p. 1., <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01108182/full>
269. Su, B., Zhu, X., Jiang, Y., Wang, L., Zhao, N., Ran, X., et.al. A meta-analysis of autologous transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Leuk Lymphoma*, 2019. 60(6): p. 1381-1388., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30516074>
270. Cavo, Michele, Gay, Francesca, Beksac, Meral, Pantani, Lucia, Petrucci, Maria Teresa, Dimopoulos, Meletios A., et.al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology*, 2020. 7(6): p. e456-e468., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352302620300995>
271. Palumbo, A., Cavallo, F., Gay, F., Di Raimondo, F., Ben Yehuda, D., Petrucci, M. T., et.al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2014. 371(10): p. 895-905., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184862>
272. Attal, M., Lauwers-Cances, V., Hulin, C., Leleu, X., Caillot, D., Escoffre, M., et.al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *N Engl J Med*, 2017. 376(14): p. 1311-1320., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379796>
273. Dhakal, B., Szabo, A., Chhabra, S., Hamadani, M., D'Souza, A., Usmani, S. Z., et.al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018. 4(3): p. 343-350., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302684>
274. Auner, H. W., Szydlo, R., Hoek, J., Goldschmidt, H., Stoppa, A. M., Morgan, G. J., et.al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant*, 2015. 50(2): p. 209-15., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387088>
275. Garderet, L., Beohou, E., Caillot, D., Stoppa, A. M., Touzeau, C., Chretien, M. L., et.al. Upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed elderly multiple myeloma patients: a prospective multicenter study. *Haematologica*, 2016. 101(11): p. 1390-1397., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612987>
276. Mahindra, A., Hari, P., Fraser, R., Fei, M., Huang, J., Berdeja, J., et.al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Bone Marrow Transplant*, 2017. 52(12): p. 1616-1622., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920949>
277. Stewart, A. K., Trudel, S., Bahlis, N. J., White, D., Sabry, W., Belch, A., et.al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*, 2013. 121(9): p. 1517-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297129>
278. Facon, T., Mary, J. Y., Hulin, C., Benboubker, L., Attal, M., Pegourie, B., et.al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a

- randomised trial. *Lancet*, 2007. 370(9594): p. 1209-18.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920916>
279. Alvares, C. L., Davies, F. E., Horton, C., Patel, G., Powles, R., Morgan, G. J., The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica*, 2006. 91(1): p. 141-2., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434386>
280. Bashir, Qaiser, Shah, Nina, Parmar, Simrit, Wei, Wei, Rondon, Gabriela, Weber, Donna M., et.al. Feasibility of autologous hematopoietic stem cell transplant in patients aged  $\geq 70$  years with multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma*, 2012. 53(1): p. 118-122.,  
<https://doi.org/10.3109/10428194.2011.606942>
281. Dhakal, B., Nelson, A., Guru Murthy, G. S., Fraser, R., Eastwood, D., Hamadani, M., et.al. Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma: Effect of Age. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017. 17(3): p. 165-172.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159578>
282. Kumar, S. K., Dingli, D., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Hayman, S. R., Buadi, F. K., et.al. Autologous stem cell transplantation in patients of 70 years and older with multiple myeloma: Results from a matched pair analysis. *Am J Hematol*, 2008. 83(8): p. 614-7.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18429054>
283. Mai, E., Miah, K., Merz, M., Dürig, J., Scheid, C., Weisel, K., et.al. High Dose Melphalan (200mg/m<sup>2</sup>) And Autologous Transplantation In Newly-Diagnosed Multiple Myeloma Up To The Age Of 70 Years: A Subgroup Analysis From The Phase III GMMG-HD-5-Trial. *HemaSphere*, 2019. 3: p. 251-252.
284. Merz, M., Jansen, L., Castro, F. A., Hillengass, J., Salwender, H., Weisel, K., et.al. Survival of elderly patients with multiple myeloma-Effect of upfront autologous stem cell transplantation. *Eur J Cancer*, 2016. 62: p. 1-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185572>
285. Muchtar, E., Dingli, D., Kumar, S., Buadi, F. K., Dispenzieri, A., Hayman, S. R., et.al. Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51(11): p. 1449-1455., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27376447>
286. Ozaki, S., Harada, T., Saitoh, T., Shimazaki, C., Itagaki, M., Asaoku, H., et.al. Survival of multiple myeloma patients aged 65-70 years in the era of novel agents and autologous stem cell transplantation. A multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of Myeloma and the European Myeloma Network. *Acta Haematol*, 2014. 132(2): p. 211-9.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662986>
287. Palumbo, A., Bringhen, S., Petrucci, M. T., Musto, P., Rossini, F., Nunzi, M., et.al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*, 2004. 104(10): p. 3052-7.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265788>
288. Wildes, T. M., Finney, J. D., Fiala, M., Gao, F., Vij, R., Stockerl-Goldstein, K., et.al. High-dose therapy and autologous stem cell transplant in older adults with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2015. 50(8): p. 1075-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961765>
289. Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E., Morris, C., Desikan, R., Zangari, M., et.al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol*, 2001. 114(3): p. 600-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11552985>
290. Palumbo, A., Bringhen, S., Mateos, M. V., Larocca, A., Facon, T., Kumar, S. K., et.al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2068-74.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25628469>
291. Larocca, A., Dold, S. M., Zweegman, S., Terpos, E., Wasch, R., D'Agostino, M., et.al. Patient-centered practice in elderly myeloma patients: an overview and consensus from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia*, 2018. 32(8): p. 1697-1712.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880892>

292. Dimopoulos, M. A., Mouloupoulos, L. A., Maniatis, A., Alexanian, R., Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood*, 2000. 96(6): p. 2037-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979944>
293. Joint Task Force of the, Efn, the, P. N. S., European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst*, 2010. 15(4): p. 295-301., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199100>
294. Ozsahin, M., Tsang, R. W., Poortmans, P., Belkacemi, Y., Bolla, M., Dincbas, F. O., et.al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64(1): p. 210-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229966>
295. Thumallapally, N., Meshref, A., Mousa, M., Terjanian, T., Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. *BMC Cancer*, 2017. 17(1): p. 13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056880>
296. Tsang, R. W., Campbell, B. A., Goda, J. S., Kelsey, C. R., Kirova, Y. M., Parikh, R. R., et.al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. 101(4): p. 794-808., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29976492>
297. Wang, Y., Li, H., Liu, C., Chen, C., Yan, J., Solitary Plasmacytoma of Bone of the Spine: Results From Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019. 44(2): p. E117-E125., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005040>
298. Gavriatopoulou, M., Musto, P., Caers, J., Merlini, G., Kastiris, E., van de Donk, N., et.al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*, 2018. 32(9): p. 1883-1898., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30038381>
299. Grammatico, S., Scalzulli, E., Petrucci, M. T., Solitary Plasmacytoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2017. 9(1): p. e2017052., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894561>
300. Warsame, R., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Kyle, R. A., Buadi, F., Dingli, D., et.al. Trends and outcomes of modern staging of solitary plasmacytoma of bone. *Am J Hematol*, 2012. 87(7): p. 647-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22549792>
301. Barzenje, D. A., Kolstad, A., Ghanima, W., Holte, H., Long-term outcome of patients with solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: A population-based, single-center study with median follow-up of 13.7 years. *Hematol Oncol*, 2018. 36(1): p. 217-223., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28393375>
302. Bolek, T. W., Marcus, R. B., Jr., Mendenhall, N. P., Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 36(2): p. 329-33., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892456>
303. Brinch, L., Hannisdal, E., Abrahamsen, A. F., Kvaloy, S., Langholm, R., Extramedullary plasmacytomas and solitary plasma cell tumours of bone. *Eur J Haematol*, 1990. 44(2): p. 132-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2318296>
304. Does, G. M., Landgren, O., McGlynn, K. A., Curtis, R. E., Linet, M. S., Devesa, S. S., Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. *Br J Haematol*, 2009. 144(1): p. 86-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016727>
305. Frassica, D. A., Frassica, F. J., Schray, M. F., Sim, F. H., Kyle, R. A., Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. 16(1): p. 43-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2912957>
306. Galieni, P., Cavo, M., Pulsoni, A., Avvisati, G., Bigazzi, C., Neri, S., et.al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica*, 2000. 85(1): p. 47-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10629591>

307. Goyal, G., Bartley, A. C., Funni, S., Inselman, J., Shah, N. D., Marshall, A. L., et.al. Treatment approaches and outcomes in plasmacytomas: analysis using a national dataset. *Leukemia*, 2018. 32(6): p. 1414-1420., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29654264>
308. Kilciksiz, S., Celik, O. K., Pak, Y., Demiral, A. N., Pehlivan, M., Orhan, O., et.al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: a multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party. *Am J Hematol*, 2008. 83(9): p. 702-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543343>
309. Knobel, D., Zouhair, A., Tsang, R. W., Poortmans, P., Belkacemi, Y., Bolla, M., et.al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer*, 2006. 6: p. 118., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677383>
310. Knowling, M. A., Harwood, A. R., Bergsagel, D. E., Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. *J Clin Oncol*, 1983. 1(4): p. 255-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668499>
311. Lieboss, R. H., Ha, C. S., Cox, J. D., Weber, D., Delasalle, K., Alexanian, R., Solitary bone plasmacytoma: outcome and prognostic factors following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 41(5): p. 1063-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719116>
312. Mendenhall, C. M., Thar, T. L., Million, R. R., Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980. 6(11): p. 1497-501., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6780494>
313. Soutar, R., Lucraft, H., Jackson, G., Reece, A., Bird, J., Low, E., et.al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol*, 2004. 124(6): p. 717-26., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009059>
314. Sasaki, R., Yasuda, K., Abe, E., Uchida, N., Kawashima, M., Uno, T., et.al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 82(2): p. 626-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277117>
315. Resende Salgado, L., Wang, S., Adler, A., Chang, S., Ru, M., Moshier, E., et.al. The Safety Profile of Concurrent Therapy for Multiple Myeloma in the Modern Era. *Adv Radiat Oncol*, 2019. 4(1): p. 112-117., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30706018>
316. Shin, S. M., Chouake, R. J., Sanfilippo, N. J., Rapp, T. B., Cook, P., Formenti, S. C., et.al. Feasibility and efficacy of local radiotherapy with concurrent novel agents in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014. 14(6): p. 480-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25176474>
317. Breitkreutz, I., Lokhorst, H. M., Raab, M. S., Holt, B. van der, Cremer, F. W., Herrmann, D., et.al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia*, 2007. 21(6): p. 1294-1299., <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404661>
318. Chakraborty, R., Muchtar, E., Kumar, S. K., Buadi, F. K., Dingli, D., Dispenzieri, A., et.al. Impact of duration of induction therapy on survival in newly diagnosed multiple myeloma patients undergoing upfront autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 2018. 182(1): p. 71-77., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29707759>
319. Kumar, S., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Buadi, F. K., Gastineau, D. A., et.al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*, 2007. 21(9): p. 2035-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581613>
320. Bashir, Qaiser, Thall, Peter F., Milton, Denái R., Fox, Patricia S., Kawedia, Jitesh D., Kebriaei, Partow, et.al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 2019. 6(5): p. e266-e275., <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352302619300237>
321. Beaven, Anne W., Moore, Dominic T., Sharf, Andrew, Serody, Jonathan S., Shea, Thomas C., Gabriel, Don A., Infusional mitoxantrone plus bolus melphalan as a stem cell transplant



- conditioning regimen for multiple myeloma. *Cancer investigation*, 2011. 29(3): p. 214-219., <http://europepmc.org/abstract/MED/21314330>, <https://doi.org/10.3109/07357907.2010.550663>
322. Blanes, M., Lahuerta, J. J., Gonzalez, J. D., Ribas, P., Solano, C., Alegre, A., et.al. Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. 19(1): p. 69-74., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897964>
323. Breitkreutz, I., Becker, N., Benner, A., Kosely, F., Heining, C., Hillengass, J., et.al. Dose-intensified bendamustine followed by autologous peripheral blood stem cell support in relapsed and refractory multiple myeloma with impaired bone marrow function. *Hematol Oncol*, 2016. 34(4): p. 200-207., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784529>
324. Chen, A. I., Negrin, R. S., McMillan, A., Shizuru, J. A., Johnston, L. J., Lowsky, R., et.al. Tandem chemo-mobilization followed by high-dose melphalan and carmustine with single autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2012. 47(4): p. 516-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21602899>
325. Comenzo, R. L., Hassoun, H., Kewalramani, T., Klimek, V., Dhodapkar, M., Reich, L., et.al. Results of a phase I/II trial adding carmustine (300 mg/m<sup>2</sup>) to melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>) in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 2006. 20(2): p. 345-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319952>
326. Desikan, K. R., Tricot, G., Dhodapkar, M., Fassas, A., Siegel, D., Vesole, D. H., et.al. Melphalan plus total body irradiation (MEL-TBI) or cyclophosphamide (MEL-CY) as a conditioning regimen with second autotransplant in responding patients with myeloma is inferior compared to historical controls receiving tandem transplants with melphalan alone. *Bone Marrow Transplant*, 2000. 25(5): p. 483-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10713623>
327. Fenk, R., Schneider, P., Kropff, M., Huenerlituerkoglu, A. N., Steidl, U., Aul, C., et.al. High-dose idarubicin, cyclophosphamide and melphalan as conditioning for autologous stem cell transplantation increases treatment-related mortality in patients with multiple myeloma: results of a randomised study. *Br J Haematol*, 2005. 130(4): p. 588-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16098074>
328. Kazmi, S. M., Saliba, R. M., Donato, M., Wang, M., Hosing, C., Qureshi, S., et.al. Phase II trial of high-dose topotecan, melphalan and CY with autologous stem cell support for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2011. 46(4): p. 510-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581887>
329. Lahuerta, J. J., Mateos, M. V., Martinez-Lopez, J., Grande, C., de la Rubia, J., Rosinol, L., et.al. Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study. *Haematologica*, 2010. 95(11): p. 1913-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20663944>
330. Mark, T. M., Reid, W., Niesvizky, R., Gergis, U., Pearse, R., Mayer, S., et.al. A phase 1 study of bendamustine and melphalan conditioning for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. 19(5): p. 831-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23454184>
331. Moreau, P., Facon, T., Attal, M., Hulin, C., Michallet, M., Maloisel, F., et.al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*, 2002. 99(3): p. 731-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806971>
332. Roussel, Murielle, Hebraud, Benjamin, Lauwers-Cances, Valerie, Macro, Margaret, Leleu, Xavier, Hulin, Cyrille, et.al. Bortezomib and High-Dose Melphalan Vs. High-Dose Melphalan As Conditioning Regimen before Autologous Stem Cell Transplantation in De Novo Multiple Myeloma Patients: A Phase 3 Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2014-02).

- Blood, 2017. 130(Supplement 1): p. 398-398.,  
[https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl\\_1.398.398](https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.398.398)
333. Roussel, M., Moreau, P., Huynh, A., Mary, J. Y., Danho, C., Caillot, D., et.al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Blood, 2010. 115(1): p. 32-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884643>
334. Auner, H. W., Iacobelli, S., Sbianchi, G., Knol-Bout, C., Blaise, D., Russell, N. H., et.al. Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> or 200 mg/m<sup>2</sup> for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Haematologica, 2018. 103(3): p. 514-521., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217776>
335. Gay, F., Magarotto, V., Crippa, C., Pescosta, N., Guglielmelli, T., Cavallo, F., et.al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. Blood, 2013. 122(8): p. 1376-83.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775712>
336. Katragadda, L., McCullough, L. M., Dai, Y., Hsu, J., Byrne, M., Hiemenz, J., et.al. Effect of melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> vs 200 mg/m<sup>2</sup> on toxicities and outcomes in multiple myeloma patients undergoing single autologous stem cell transplantation-a single center experience. Clin Transplant, 2016. 30(8): p. 894-900., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27219740>
337. Palumbo, A., Bringhen, S., Bruno, B., Falcone, A. P., Liberati, A. M., Grasso, M., et.al. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study. Blood, 2010. 115(10): p. 1873-9.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965659>
338. Blocka, J., Hielscher, T., Mueller-Tidow, C., Goldschmidt, H., Hillengass, J., Salvage therapy versus upfront autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients with progressive disease after first-line induction therapy. Leuk Lymphoma, 2020. 61(1): p. 27-36.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31423866>
339. Kapoor, P., Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Buadi, F., Dingli, D., et.al. Importance of achieving stringent complete response after autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma. J Clin Oncol, 2013. 31(36): p. 4529-35.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24248686>
340. Lehnert, N., Becker, N., Benner, A., Pritsch, M., Lopprich, M., Mai, E. K., et.al. Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response. Cancer Med, 2018. 7(2): p. 307-316.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29282899>
341. Aggarwal, M., Agrawal, N., Yadav, N., Verma, P., Ahmed, R., Mehta, P., et.al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better progression-free survival in multiple myeloma. Ann Hematol, 2018. 97(10): p. 1869-1877.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29781040>
342. Moreau, P., Attal, M., Pegourie, B., Planche, L., Hulin, C., Facon, T., et.al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial. Blood, 2011. 117(11): p. 3041-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098740>
343. Stadtmauer, E. A., Pasquini, M. C., Blackwell, B., Hari, P., Bashey, A., Devine, S., et.al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. J Clin Oncol, 2019. 37(7): p. 589-597.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30653422>
344. Blocka, J., Hielscher, T., Goldschmidt, H., Hillengass, J., Response Improvement Rather than Response Status after First Autologous Stem Cell Transplantation Is a Significant Prognostic Factor for Survival Benefit from Tandem Compared with Single Transplantation in Multiple Myeloma Patients. Biol Blood Marrow Transplant, 2020. 26(7): p. 1280-1287.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194287>

345. Cavo, M., Tosi, P., Zamagni, E., Cellini, C., Tacchetti, P., Patriarca, F., et.al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*, 2007. 25(17): p. 2434-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485707>
346. Barlogie, B., Jagannath, S., Vesole, D. H., Naucke, S., Cheson, B., Mattox, S., et.al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 1997. 89(3): p. 789-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028309>
347. Cavo, Michele, Goldschmidt, Hartmut, Rosinol, Laura, Pantani, Lucia, Zweegman, Sonja, Salwender, Hans Jürgen, et.al. Double Vs Single Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up (10-Years) Analysis of Randomized Phase 3 Studies. *Blood*, 2018. 132(Supplement 1): p. 124-124., <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112899>
348. Einsele, H., H. Goldschmidt, C. Straka, I. Blau, N. Gramatzki, B. Metzner, N. Kröger, H. Salwender, M. Engelhardt, Leitlinien zur autologen Stammzelltransplantation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), 2018., [https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien\\_auto\\_Kap-2.1\\_Multiples%20Myelom.pdf](https://www.dag-kbt.de/files/downloads/Leitlinien_auto_Kap-2.1_Multiples%20Myelom.pdf)
349. Gagelmann, N., Eikema, D. J., Iacobelli, S., Koster, L., Nahi, H., Stoppa, A. M., et.al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica*, 2018. 103(5): p. 890-897., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29419433>
350. Gagelmann, N., Eikema, D. J., Koster, L., Caillot, D., Pioltelli, P., Leonart, J. B., et.al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(11): p. 2134-2142., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31288095>
351. Harousseau, J. L., Milpied, N., Laporte, J. P., Collombat, P., Facon, T., Tiguand, J. D., et.al. Double-intensive therapy in high-risk multiple myeloma. *Blood*, 1992. 79(11): p. 2827-33., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1350228>
352. Mai, E. K., Benner, A., Bertsch, U., Brossart, P., Hanel, A., Kunzmann, V., et.al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol*, 2016. 173(5): p. 731-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990892>
353. Naumann-Winter, F., Greb, A., Borchmann, P., Bohlius, J., Engert, A., Schnell, R., First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: p. CD004626., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076906>
354. Kumar, A., Kharfan-Dabaja, M. A., Glasmacher, A., Djulbegovic, B., Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(2): p. 100-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141779>
355. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. N05-03C, 2011.
356. Cavo, M., Pantani, L., Petrucci, M. T., Patriarca, F., Zamagni, E., Donnarumma, D., et.al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2012. 120(1): p. 9-19., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498745>
357. Mellqvist, U. H., Gimsing, P., Hjertner, O., Lenhoff, S., Laane, E., Remes, K., et.al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma

- Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*, 2013. 121(23): p. 4647-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616624>
358. Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., Arnulf, B., Belhadj, K., Benboubker, L., et.al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2019. 394(10192): p. 29-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31171419>
359. Morris, C., Iacobelli, S., Brand, R., Bjorkstrand, B., Drake, M., Niederwieser, D., et.al. Benefit and timing of second transplantations in multiple myeloma: clinical findings and methodological limitations in a European Group for Blood and Marrow Transplantation registry study. *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1674-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15037597>
360. Sezer, O., Beksac, M., Hajek, R., Sucak, G., Cagirgan, S., Linkesch, W., et.al. Effects of single-agent bortezomib as post-transplant consolidation therapy on multiple myeloma-related bone disease: a randomized phase II study. *Br J Haematol*, 2017. 178(1): p. 61-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28382618>
361. Straka, Christian, Knop, Stefan, Vogel, Martin, Müller, Jurgen, Kropff, Martin, Metzner, Bernd, et.al. Bortezomib Consolidation Following Autologous Transplant Equalizes the Outcome for Older Patients with Less Intensive Pretreatment Compared to Younger Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*, 2016. 128(22): p. 516-516., <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.516.516>
362. Einsele, H., , M. Vogel, , J. Muller, , S. Knop, , M. Kropff, , C. Langer, , et.al. Results from two phase 3 studies of post-transplant bortezomib (BTZ) consolidation vs observation (OBS) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Haematologica*, 2015. p. 100, 151.
363. Jackson, G. H., Davies, F. E., Pawlyn, C., Cairns, D. A., Striha, A., Collett, C., et.al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(1): p. 57-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30559051>
364. Piechotta, V., Jakob, T., Langer, P., Monsef, I., Scheid, C., Estcourt, L. J., et.al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 2019(11):, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31765002>
365. Bahlis, N. J., Corso, A., Mugge, L. O., Shen, Z. X., Desjardins, P., Stoppa, A. M., et.al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*, 2017. 31(11): p. 2435-2442., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28373701>
366. Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., et.al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2018. 378(6): p. 518-528., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29231133>
367. Palumbo, A., Hajek, R., Delforge, M., Kropff, M., Petrucci, M. T., Catalano, J., et.al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1759-69., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571200>
368. Garban, F., Attal, M., Michallet, M., Hulin, C., Bourhis, J. H., Yakoub-Agha, I., et.al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood*, 2006. 107(9): p. 3474-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397129>
369. Krishnan, A., Pasquini, M. C., Logan, B., Stadtmauer, E. A., Vesole, D. H., Alyea, E., 3rd, et.al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(13): p. 1195-203., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962393>

370. Lokhorst, H. M., van der Holt, B., Cornelissen, J. J., Kersten, M. J., van Oers, M., Raymakers, R., et.al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood*, 2012. 119(26): p. 6219-25; quiz 6399., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22442350>
371. Rosinol, L., Perez-Simon, J. A., Sureda, A., de la Rubia, J., de Arriba, F., Lahuerta, J. J., et.al. A prospective PETHEMA study of tandem autologous transplantation versus autograft followed by reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2008. 112(9): p. 3591-3., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18612103>
372. Bjorkstrand, B., Iacobelli, S., Hegenbart, U., Gruber, A., Greinix, H., Volin, L., et.al. Tandem autologous/reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation versus autologous transplantation in myeloma: long-term follow-up. *J Clin Oncol*, 2011. 29(22): p. 3016-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730266>
373. Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F., Mordini, N., Allione, B., Carnevale-Schianca, F., et.al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 356(11): p. 1110-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360989>
374. Knop, S, Engelhardt, M, Liebisch, P, Meisner, C, Holler, E, Metzner, B, et.al. Allogeneic transplantation in multiple myeloma: long-term follow-up and cytogenetic subgroup analysis., 2019. 33 (11)(11): p. 2710-2719., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462732>
375. Björkstrand, B. B., Ljungman, P., Svensson, H., Hermans, J., Alegre, A., Apperley, J., et.al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 1996. 88(12): p. 4711-8.
376. Crawley, C., Iacobelli, S., Bjorkstrand, B., Apperley, J. F., Niederwieser, D., Gahrton, G., Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. *Blood*, 2007. 109(8): p. 3588-94., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158231>
377. Gahrton, G., Iacobelli, S., Bjorkstrand, B., Hegenbart, U., Gruber, A., Greinix, H., et.al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*, 2013. 121(25): p. 5055-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23482933>
378. Kröger, Nicolaus, Sayer, Herbert Gottfried, Schwerdtfeger, Rainer, Kiehl, Michael, Nagler, Arnon, Renges, Helmut, et.al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. *Blood*, 2002. 100(12): p. 3919-3924., <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1150>
379. Kroger, N., Schwerdtfeger, R., Kiehl, M., Sayer, H. G., Renges, H., Zabelina, T., et.al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood*, 2002. 100(3): p. 755-60., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12130482>
380. Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E., Cottler-Fox, M., Zangari, M., Fassas, A., et.al. Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1295-303., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870172>
381. Kroger, N., Badbaran, A., Zabelina, T., Ayuk, F., Wolschke, C., Alchalby, H., et.al. Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. 19(3): p. 398-404., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078786>
382. Sobh, M., Michallet, M., Gahrton, G., Iacobelli, S., van Biezen, A., Schonland, S., et.al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*, 2016. 30(10): p. 2047-2054., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27118410>

383. Dhakal, B., Szabo, A., Chhabra, S., Hamadani, M., D'Souza, A., Usmani, S. Z., et.al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018. 4(3): p. 343-350., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29302684>
384. Gay, F., Oliva, S., Petrucci, M. T., Conticello, C., Catalano, L., Corradini, P., et.al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(16): p. 1617-29., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26596670>
385. Boccadoro, M., Palumbo, A., Bringhen, S., Merletti, F., Ciccone, G., Richiardi, L., et.al. Oral melphalan at diagnosis hampers adequate collection of peripheral blood progenitor cells in multiple myeloma. *Haematologica*, 2002. 87(8): p. 846-850., <https://haematologica.org/article/view/2467>
386. Goldschmidt, H., Hegenbart, U., Wallmeier, M., Hohaus, S., Haas, R., Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*, 1997. 98(3): p. 736-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9332333>
387. Knudsen, L. M., Rasmussen, T., Jensen, L., Johnsen, H. E., Reduced bone marrow stem cell pool and progenitor mobilisation in multiple myeloma after melphalan treatment. *Med Oncol*, 1999. 16(4): p. 245-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618687>
388. Sidana, S., Tandon, N., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Lacy, M. Q., et.al. Clinical presentation and outcomes in light chain amyloidosis patients with non-evaluable serum free light chains. *Leukemia*, 2018. 32(3): p. 729-735., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919633>
389. Wuchter, P., Ran, D., Bruckner, T., Schmitt, T., Witzens-Harig, M., Neben, K., et.al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010. 16(4): p. 490-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19925876>
390. Popat, U., Saliba, R., Thandi, R., Hosing, C., Qazilbash, M., Anderlini, P., et.al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(6): p. 718-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450756>
391. Rosinol, L., Oriol, A., Rios, R., Sureda, M., Blanchard, M., Hernandez, M., et.al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD-GEM) as induction therapy prior autologous stem cell transplantation (ASCT) in multiple myeloma (MM): results of a prospective phase III PETHEMA/GEM trial. *Blood. Conference: 59th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2017. United states, 2017.* p. 130.
392. Wuchter, P., Bertsch, U.-J., Salwender, M., Munder, M., Haenel, A., Benner, A., et.al. Evaluation of stem cell mobilization in patients with multiple myeloma after lenalidomide-based induction chemotherapy within the GMMG-HD6 trial. *Blood. Conference: 58th annual meeting of the american society of hematology, ASH 2016. United states. Conference start: 20161203. Conference end: 20161206, 2016.* p. 128.
393. Nooka, A. K., Kaufman, J. L., Behera, M., Langston, A., Waller, E. K., Flowers, C. R., et.al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*, 2013. 119(23): p. 4119-28., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005889>
394. Scott, K., Hayden, P. J., Will, A., Wheatley, K., Coyne, I., Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4: p. CD010816., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096326>
395. Sonneveld, P., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Blade, J., Lahuerta, J. J., Cavo, M., et.al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase

- III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31(26): p. 3279-87., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897961>
396. Zou, Y., Lin, M., Sheng, Z., Niu, S., Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2014. 55(9): p. 2024-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067138>
397. Facon, T, Lee, JH, Moreau, P, Niesvizky, R, Dimopoulos, M, Hajek, R, et.al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma., 2019. 133 (18)(18): p. 1953-1963., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819926>
398. Kumar, SK, Jacobus, SJ, Cohen, AD, Weiss, M, Callander, N, Singh, AK, et.al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial., 2020. 21 (10)(10): p. 1317-1330., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32866432>
399. Goldschmidt, Hartmut, Neben, Kai, Bertsch, Uta, Hielscher, Thomas, van der Holt, Bronno, Hose, Dirk, et.al. Bortezomib-Based Induction Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation and Maintenance Therapy with Bortezomib Improves Outcome In Myeloma Patients with Gain 1q21 and t(4;14) - a Subgroup Analysis of the HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. *Blood*, 2010. 116(21): p. 305-305.
400. Neben, K., , U. Bertsch, , T. Hielscher, , B. Holt, , D. Hose, , L. Jarari, , et.al. Bortezomib-based induction and maintenance therapy improves outcome in myeloma patients with deletion 17p-a subgroup analysis of the hovon65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*, 2011. 96: p. 216.
401. Sheng, Z., Li, G., Li, B., Liu, Y., Wang, L., Carfilzomib-containing combinations as frontline therapy for multiple myeloma: A meta-analysis of 13 trials. *Eur J Haematol*, 2017. 98(6): p. 601-607., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295593>
402. Cavo, Michele, Perrone, Giulia, Buttignol, Silvia, Calabrese, Elisabetta, Galli, Monica, Bringhen, Sara, et.al. Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone as Induction and Consolidation Therapy Before and After Double Autologous Transplantation In Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results From a Randomized Phase 3 Study. *Blood*, 2010. 116(21): p. 42-42., <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.42.42>
403. Huang, H., Zhou, L., Peng, L., Fu, W., Zhang, C., Hou, J., Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res*, 2014. 38(9): p. 1048-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25052306>
404. Moreau, P., Avet-Loiseau, H., Facon, T., Attal, M., Tiab, M., Hulin, C., et.al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011. 118(22): p. 5752-8; quiz 5982., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849487>
405. Rosiñol, Laura, Oriol, Albert, Teruel, Ana Isabel, Hernández, Dolores, López-Jiménez, Javier, de la Rubia, Javier, et.al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*, 2012. 120(8): p. 1589-1596., <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408922>
406. Voorhees, PM, Kaufman, JL, Laubach, J, Sborov, DW, Reeves, B, Rodriguez, C, et.al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial., 2020. 136 (8)(8): p. 936-945., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325490>
407. Chakraborty, R., Muchtar, E., Kumar, S., Buadi, F. K., Dingli, D., Dispenzieri, A., et.al. The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents. *Bone Marrow Transplant*, 2017. 52(1): p. 34-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27548464>
408. Durie, B. G. M., Hoering, A., Abidi, M. H., Rajkumar, S. V., Epstein, J., Kahanic, S. P., et.al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone

- alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 389(10068): p. 519-527., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>
409. Einsele, H., Engelhardt, M., Tapprich, C., Muller, J., Liebisch, P., Langer, C., et.al. Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial. *Br J Haematol*, 2017. 179(4): p. 586-597., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961309>
410. Joseph, N. S., Kaufman, J. L., Dhodapkar, M. V., Hofmeister, C. C., Almula, D. K., Heffner, L. T., et.al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2020. 38(17): p. 1928-1937., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298201>
411. Khan, M. L., Reeder, C. B., Kumar, S. K., Lacy, M. Q., Reece, D. E., Dispenzieri, A., et.al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2012. 156(3): p. 326-33., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22107129>
412. Kumar, S., Flinn, I., Richardson, P. G., Hari, P., Callander, N., Noga, S. J., et.al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood*, 2012. 119(19): p. 4375-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422823>
413. Kumar, S. K., Ma, E., Engebretson, A. E., Buadi, F. K., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., et.al. Treatment outcomes, health-care resource utilization and costs of bortezomib and dexamethasone, with cyclophosphamide or lenalidomide, in newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*, 2016. 30(4): p. 995-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271606>
414. Leiba, M., Kedmi, M., Duek, A., Freidman, T., Weiss, M., Leiba, R., et.al. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD)-based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*, 2014. 166(5): p. 702-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861981>
415. Ludwig, H., Viterbo, L., Greil, R., Masszi, T., Spicka, I., Shpilberg, O., et.al. Randomized phase II study of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without cyclophosphamide as induction therapy in previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2013. 31(2): p. 247-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091109>
416. Mai, E. K., Bertsch, U., Durig, J., Kunz, C., Haenel, M., Blau, I. W., et.al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*, 2015. 29(8): p. 1721-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25787915>
417. Moreau, Philippe, Hulin, Cyrille, Macro, Margaret, Caillot, Denis, Chateix, Carine, Roussel, Murielle, et.al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*, 2016. 127(21): p. 2569-2574., <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-693580>
418. Reeder, C. B., Reece, D. E., Kukreti, V., Chen, C., Trudel, S., Hentz, J., et.al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 2009. 23(7): p. 1337-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225538>
419. Richardson, P. G., Weller, E., Lonial, S., Jakubowiak, A. J., Jagannath, S., Raje, N. S., et.al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2010. 116(5): p. 679-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385792>
420. Roussel, M., Lauwers-Cances, V., Robillard, N., Hulin, C., Leleu, X., Benboubker, L., et.al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple



- myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol*, 2014. 32(25): p. 2712-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024076>
421. Uttervall, K., Borg Bruchfeld, J., Gran, C., Walinder, G., Mansson, R., Lund, J., et.al. Upfront bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone compared to bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 2019. 103(3): p. 247-254., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31231833>
422. Mateos, MV, Cavo, M, Blade, J, Dimopoulos, MA, Suzuki, K, Jakubowiak, A, et.al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial., 2020. 395 (10218)(10218): p. 132-141., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836199>
423. Facon, T, Kumar, SK, Plesner, T, Orłowski, RZ, Moreau, P, Bahlis, N, et.al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial., 2021. 0., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655533>
424. Facon, T., Kumar, S., Plesner, T., Orłowski, R. Z., Moreau, P., Bahlis, N., et.al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 380(22): p. 2104-2115., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141632>
425. Gentile, M., Magarotto, V., Offidani, M., Musto, P., Bringhen, S., Teresa Petrucci, M., et.al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol*, 2017. 92(3): p. 244-250., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28006855>
426. Mateos, M., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Teruel, A., Lopez, d. I. G. A., Blanchard, M., et.al. Do we still need the alkylators as part of the upfront treatment of elderly newly diagnosed multiple myeloma patients? Updated follow-up of GEM2005MAS65 Spanish trial comparing VMP vs VTP as induction. *Haematologica*, 2014. 99: p. 221.
427. Morabito, F., Bringhen, S., Larocca, A., Wijermans, P., Victoria Mateos, M., Gimsing, P., et.al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol*, 2014. 89(4): p. 355-62., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24273190>
428. Palumbo, A., , S. Bringhen, , A. Larocca, , D. Rossi, , F. Di Raimondo, , V. Magarotto, , et.al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(7): p. 634-640.
429. Weisel, K., Doyen, C., Dimopoulos, M., Yee, A., Lahuerta, J. J., Martin, A., et.al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2017. 58(1): p. 153-161., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27124703>
430. Attal, M., Lauwers-Cances, V., Marit, G., Caillot, D., Moreau, P., Facon, T., et.al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1782-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571202>
431. Gay, F., Jackson, G., Rosinol, L., Holstein, S. A., Moreau, P., Spada, S., et.al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2018. 4(10): p. 1389-1397., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30098165>
432. Kumar, S. K., B. R. LaPlant, M. A. Gertz, A. Dispenzieri, P. L. Bergsagel, M. Q. Lacy, S. Singh, V. Roy, F. K. Buadi, D. Dingli, R. Kyle, S. V. Rajkumar and P. Kapoor, Lenalidomide Maintenance Therapy In Multiple Myeloma: A Meta-Analysis Of Randomized Trials. *Blood*, 2013. 122(21): p. 407-407.
433. McCarthy, P. L., Holstein, S. A., Petrucci, M. T., Richardson, P. G., Hulin, C., Tosi, P., et.al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed

- Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2017. 35(29): p. 3279-3289., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28742454>
434. McCarthy, P. L., Owzar, K., Hofmeister, C. C., Hurd, D. D., Hassoun, H., Richardson, P. G., et.al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1770-81., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571201>
435. Goldschmidt, H., Lokhorst, H. M., Mai, E. K., van der Holt, B., Blau, I. W., Zweegman, S., et.al. Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Leukemia*, 2018. 32(2): p. 383-390., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761118>
436. Neben, K., Lokhorst, H. M., Jauch, A., Bertsch, U., Hielscher, T., van der Holt, B., et.al. Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood*, 2012. 119(4): p. 940-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160383>
437. Scheid, C., Sonneveld, P., Schmidt-Wolf, I. G., van der Holt, B., el Jarari, L., Bertsch, U., et.al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *Haematologica*, 2014. 99(1): p. 148-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996482>
438. Sonneveld, P., Schmidt-Wolf, I. G., van der Holt, B., El Jarari, L., Bertsch, U., Salwender, H., et.al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*, 2012. 30(24): p. 2946-55., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802322>
439. Dimopoulos, M. A., Gay, F., Schjesvold, F., Beksac, M., Hajek, R., Weisel, K. C., et.al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2019. 393(10168): p. 253-264., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545780>
440. Cerrato, C., Di Raimondo, F., De Paoli, L., Spada, S., Patriarca, F., Crippa, C., et.al. Maintenance in myeloma patients achieving complete response after upfront therapy: a pooled analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018. 144(7): p. 1357-1366., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29675792>
441. Facon, T., Dimopoulos, M. A., Dispenzieri, A., Catalano, J. V., Belch, A., Cavo, M., et.al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*, 2018. 131(3): p. 301-310., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29150421>
442. Goldschmidt, H., Mai, E. K., Durig, J., Scheid, C., Weisel, K. C., Kunz, C., et.al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial. *Leukemia*, 2020. 34(7): p. 1853-1865., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32034285>
443. Palumbo, A., Gay, F., Cavallo, F., Di Raimondo, F., Larocca, A., Hardan, I., et.al. Continuous Therapy Versus Fixed Duration of Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2015. 33(30): p. 3459-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282661>
444. Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., et.al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006. 20(9): p. 1467-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634>
445. Dimopoulos, M. A., Lonial, S., White, D., Moreau, P., Palumbo, A., San-Miguel, J., et.al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*, 2017. 178(6): p. 896-905., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677826>
446. Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z., et.al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(14): p. 1319-1331., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>
447. Dimopoulos, M. A., Stewart, A. K., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by

- age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol*, 2017. 177(3): p. 404-413., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211560>
448. Richardson, P. G., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., et.al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, 2016. 127(6): p. 713-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631116>
449. Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., et.al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 374(17): p. 1621-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119237>
450. Fouquet, G., Tardy, S., Demarquette, H., Bonnet, S., Gay, J., Debarri, H., et.al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*, 2013. 119(20): p. 3680-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921945>
451. Zago, M., Oehrlin, K., Rendl, C., Hahn-Ast, C., Kanz, L., Weisel, K., Lenalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma disease: feasibility and benefits of long-term treatment. *Ann Hematol*, 2014. 93(12): p. 1993-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974802>
452. D'Agostino, M., De Paoli, L., Conticello, C., Offidani, M., Ria, R., Petrucci, M. T., et.al. Continuous therapy in standard- and high-risk newly-diagnosed multiple myeloma: A pooled analysis of 2 phase III trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018. 132: p. 9-16., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30447931>
453. Engelhardt, M., Therapie des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms. *Der Onkologe*, 2018. 24(8): p. 613-624.
454. Hari, P., Romanus, D., Palumbo, A., Luptakova, K., Rifkin, R. M., Tran, L. M., et.al. Prolonged Duration of Therapy Is Associated With Improved Survival in Patients Treated for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Routine Clinical Care in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018. 18(2): p. 152-160., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395837>
455. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., et.al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(8): p. 754-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>
456. Botta, C., Ciliberto, D., Rossi, M., Staropoli, N., Cuce, M., Galeano, T., et.al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*, 2017. 1(7): p. 455-466., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296961>
457. Chng, W. J., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., et.al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*, 2017. 31(6): p. 1368-1374., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025582>
458. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., et.al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(10): p. 1327-1337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>
459. Kropff, M., Vogel, M., Bisping, G., Schlag, R., Weide, R., Knauf, W., et.al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Ann Hematol*, 2017. 96(11): p. 1857-1866., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905189>
460. Lopuch, S., Kawalec, P., Wisniewska, N., Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*, 2015. 20(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580409>
461. Moreau, P., Joshua, D., Chng, W. J., Palumbo, A., Goldschmidt, H., Hajek, R., et.al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*, 2017. 31(1): p. 115-122., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27491641>

462. Ruggeri, Kai, Maguire, Áine, Schmitz, Susanne, Haller, Elisa, Walsh, Cathal, Bowden, Jack, et.al. Estimating the Relative Effectiveness of Treatments in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma through a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Blood*, 2015. 126(23): p. 2103-2103.
463. Sun, Z., Zheng, F., Wu, S., Liu, Y., Guo, H., Liu, Y., Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 113: p. 249-255., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427514>
464. van Beurden-Tan, C. H. Y., Franken, M. G., Blommestein, H. M., Uyl-de Groot, C. A., Sonneveld, P., Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2017. 35(12): p. 1312-1319., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240968>
465. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., et.al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*, 2017. 8(20): p. 34001-34017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28454113>
466. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hajek, R., et.al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 27-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>
467. Chim, C. S., Kumar, S. K., Orlowski, R. Z., Cook, G., Richardson, P. G., Gertz, M. A., et.al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*, 2018. 32(2): p. 252-262., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29257139>
468. 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): p. 621-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035255>
469. Ludwig, H., Sonneveld, P., Davies, F., Blade, J., Boccadoro, M., Cavo, M., et.al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 2014. 19(8): p. 829-44., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25063227>
470. Madan, S., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Buadi, F., Hayman, S. R., et.al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011. 118(7): p. 1763-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673347>
471. Mateos, M. V., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Gutierrez, N., Teruel, A. I., de Paz, R., et.al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(10): p. 934-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739218>
472. Nooka, Ajay K., Kaufman, Jonathan L., Lonial, Sagar, Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(15\_suppl): p. 8020-8020., [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.8020](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8020)
473. Petrucci, M. T., Giraldo, P., Corradini, P., Teixeira, A., Dimopoulos, M. A., Blau, I. W., et.al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2013. 160(5): p. 649-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293914>
474. Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015. 372(2): p. 142-52., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482145>
475. Attal, M, Lauwers-Cances, V, Hulin, C, Leleu, X, Caillot, D, Escoffre, M, et.al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England journal of medicine*, 2017. 376(14): p. 1311-1320., <http://cochranelibrary->

- [wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/128/CN-01365128/frame.html](https://www.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/128/CN-01365128/frame.html),  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611750?articleTools=true>
476. Sellner, L., Heiss, C., Benner, A., Raab, M. S., Hillengass, J., Hose, D., et.al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer*, 2013. 119(13): p. 2438-46.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576287>
477. Cook, G., Williams, C., Brown, J. M., Cairns, D. A., Cavenagh, J., Snowden, J. A., et.al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(8): p. 874-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948586>
478. Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., et.al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 2005. 105(11): p. 4532-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731182>
479. Giralt, S., Garderet, L., Durie, B., Cook, G., Gahrton, G., Bruno, B., et.al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(12): p. 2039-2051.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428082>
480. Kumar, S., Mahmood, S. T., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Hayman, S. R., Buadi, F. K., et.al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 42(6): p. 413-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587435>
481. Cook, G., Ashcroft, A. J., Cairns, D. A., Williams, C. D., Brown, J. M., Cavenagh, J. D., et.al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 2016. 3(7): p. e340-51.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27374467>
482. Koreth, J., Cutler, C. S., Djulbegovic, B., Behl, R., Schlossman, R. L., Munshi, N. C., et.al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007. 13(2): p. 183-96.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241924>
483. Benboubker, L., Dimopoulos, M. A., Dispenzieri, A., Catalano, J., Belch, A. R., Cavo, M., et.al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*, 2014. 371(10): p. 906-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184863>
484. Garderet, L., Iacobelli, S., Koster, L., Goldschmidt, H., Johansson, J. E., Bourhis, J. H., et.al. Outcome of a Salvage Third Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24(7): p. 1372-1378.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408334>
485. Gay, F., Oliva, S., Petrucci, M. T., Montefusco, V., Conticello, C., Musto, P., et.al. Autologous transplant vs oral chemotherapy and lenalidomide in newly diagnosed young myeloma patients: a pooled analysis. *Leukemia*, 2017. 31(8): p. 1727-1734.,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28008174>
486. Goldschmidt, H., Baertsch, M. A., Schlenzka, J., Becker, N., Habermehl, C., Hielscher, T., et.al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApsE. *Leukemia*, 2021. 35(4): p. 1134-1144., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32694619>
487. Jimenez-Zepeda, V. H., Mikhael, J., Winter, A., Franke, N., Masih-Khan, E., Trudel, S., et.al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on

- progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(5): p. 773-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22062804>
488. Kumar, S. K., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Buadi, F. K., Hayman, S. R., Dingli, D., et.al. Early versus delayed autologous transplantation after immunomodulatory agents-based induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Cancer*, 2012. 118(6): p. 1585-92., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22009602>
489. Lemieux, E., Hulin, C., Caillot, D., Tardy, S., Dorvaux, V., Michel, J., et.al. Autologous stem cell transplantation: an effective salvage therapy in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. 19(3): p. 445-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23186983>
490. National Collaborating Centre for, C., National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Myeloma: Diagnosis and Management. London, National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016.
491. Dunavin, N. C., Wei, L., Elder, P., Phillips, G. S., Benson, D. M., Jr., Hofmeister, C. C., et.al. Early versus delayed autologous stem cell transplant in patients receiving novel therapies for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2013. 54(8): p. 1658-64., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194056>
492. El-Cheikh, J., J.-M. Crocchiolo R Fau - Boher, S. Boher Jm Fau - Furst, A.-M. Furst S Fau - Stoppa, P. Stoppa Am Fau - Ladaïque, C. Ladaïque P Fau - Faucher, B. Faucher C Fau - Calmels, L. Calmels B Fau - Castagna, C. Castagna L Fau - Lemarie, J.-M. S. Lemarie C Fau - De Colella, D. De Colella Jm Fau - Coso, R. Coso D Fau - Bouabdallah, C. Bouabdallah R Fau - Chabannon, D. Chabannon C Fau - Blaise and D. Blaise, Comparable outcomes between unrelated and related donors after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk multiple myeloma. 1600-0609 (Electronic), 2012.
493. Freytes, C. O., Vesole, D. H., LeRademacher, J., Zhong, X., Gale, R. P., Kyle, R. A., et.al. Second transplants for multiple myeloma relapsing after a previous autotransplant-reduced-intensity allogeneic vs autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2014. 49(3): p. 416-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270389>
494. Patriarca, F., Bruno, B., Einsele, H., Spina, F., Giaccone, L., Montefusco, V., et.al. Long-Term Follow-Up of a Donor versus No-Donor Comparison in Patients with Multiple Myeloma in First Relapse after Failing Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24(2): p. 406-409., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29032267>
495. Kumar, S. K., Dimopoulos, M. A., Kastiris, E., Terpos, E., Nahi, H., Goldschmidt, H., et.al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*, 2017. 31(11): p. 2443-2448., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620163>
496. Munshi, NC, Anderson, LD, Shah, N, Madduri, D, Berdeja, J, Lonial, S, et.al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma., 2021. 384 (8)(8): p. 705-716., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626253>
497. Dimopoulos, MA, Dytfeld, D, Grosicki, S, Moreau, P, Takezako, N, Hori, M, et.al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma., 2018. 379 (19)(19): p. 1811-1822., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403938>
498. Dimopoulos, M, Quach, H, Mateos, MV, Landgren, O, Leleu, X, Siegel, D, et.al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study., 2020. 396 (10245)(10245): p. 186-197., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682484>
499. Moreau, P, Dimopoulos, MA, Mikhael, J, Yong, K, Capra, M, Facon, T, et.al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial., 2021. 397 (10292)(10292): p. 2361-2371., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097854>
500. Usmani, SZ, Nahi, H, Plesner, T, Weiss, BM, Bahlis, NJ, Belch, A, et.al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final

- results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials., 2020. 7 (6)(6): p. e447-e455., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470437>
501. Lonial, S, Lee, HC, Badros, A, Trudel, S, Nooka, AK, Chari, A, et.al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study., 2020. 21 (2)(2): p. 207-221., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859245>
502. Auel, B., Goldschmidt, H., Geer, T., Moehler, T. M., Platzbecker, U., Naumann, R., et.al. Treatment with Thalidomide and Cyclophosphamide (TCID) is Superior to Vincristine (VID) and to Vinorelbine (VRID) Regimens in Patients with Refractory or Recurrent Multiple Myeloma. Indian J Hematol Blood Transfus, 2012. 28(2): p. 67-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730012>
503. Chari, A., Vogl, D. T., Gavriatopoulou, M., Nooka, A. K., Yee, A. J., Huff, C. A., et.al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med, 2019. 381(8): p. 727-738., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31433920>
504. Cheson, B. D., Wendtner, C. M., Pieper, A., Dreyling, M., Friedberg, J., Hoelzer, D., et.al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010. 10(1): p. 21-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223726>
505. Cohen, A., Spektor, T. M., Stampleman, L., Bessudo, A., Rosen, P. J., Klein, L. M., et.al. Safety and efficacy of pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Br J Haematol, 2018. 180(1): p. 60-70., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164606>
506. Knop, S., Straka, C., Haen, M., Schwedes, R., Hebart, H., Einsele, H., The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. Haematologica, 2005. 90(9): p. 1287-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154860>
507. Lakshman, A., Singh, P. P., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., et.al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Am J Hematol, 2018. 93(2): p. 179-186., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067723>
508. Richardson, P. G., Oriol, A., Beksac, M., Liberati, A. M., Galli, M., Schjesvold, F., et.al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019. 20(6): p. 781-794., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097405>
509. Orłowski, R. Z., Nagler, A., Sonneveld, P., Blade, J., Hajek, R., Spencer, A., et.al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol, 2007. 25(25): p. 3892-901., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679727>
510. Sonneveld, P., Hajek, R., Nagler, A., Spencer, A., Blade, J., Robak, T., et.al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. Cancer, 2008. 112(7): p. 1529-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300257>
511. Sivaraj, D., Green, M. M., Kang, Y., Long, G. D., Rizzieri, D. A., Li, Z., et.al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood Cancer J, 2018. 8(8): p. 71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065277>
512. Griffin, P. T., Ho, V. Q., Fulp, W., Nishihori, T., Shain, K. H., Alsina, M., et.al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. Cancer, 2015. 121(20): p. 3622-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149422>
513. Body, J. J., Bone, H. G., de Boer, R. H., Stopeck, A., Van Poznak, C., Damiao, R., et.al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. Eur J Cancer, 2015. 51(13): p. 1812-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26093811>

514. Jodrell, D. I., Iveson, T. J., Smith, I. E., Symptomatic hypocalcaemia after treatment with high-dose aminohydroxypropylidene diphosphonate. *Lancet*, 1987. 1(8533): p. 622., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2881152>
515. Lipton, A., Fizazi, K., Stopeck, A. T., Henry, D. H., Brown, J. E., Yardley, D. A., et.al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*, 2012. 48(16): p. 3082-92., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975218>
516. Gartrell, B. A., Coleman, R. E., Fizazi, K., Miller, K., Saad, F., Sternberg, C. N., et.al. Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 2014. 65(2): p. 278-86., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706567>
517. Hanamura, M., Iwamoto, T., Soga, N., Sugimura, Y., Okuda, M., Risk factors contributing to the development of hypocalcemia after zoledronic acid administration in patients with bone metastases of solid tumor. *Biol Pharm Bull*, 2010. 33(4): p. 721-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410614>
518. Rosen, C. J., Brown, S., Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2003. 348(15): p. 1503-4., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686715>
519. Smith, M. R., Saad, F., Coleman, R., Shore, N., Fizazi, K., Tombal, B., et.al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012. 379(9810): p. 39-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187>
520. Mhaskar, R., Kumar, A., Miladinovic, B., Djulbegovic, B., Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 12(12): p. CD003188., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253322>
521. S, c, h, i, e, g, et.al. S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF Registernummer: 007-091, 2017., <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-091.html>
522. Saad, F., Lipton, A., Cook, R., Chen, Y. M., Smith, M., Coleman, R., Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 2007. 110(8): p. 1860-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763372>
523. Raje, N., Vadhan-Raj, S., Willenbacher, W., Terpos, E., Hungria, V., Spencer, A., et.al. Evaluating results from the multiple myeloma patient subset treated with denosumab or zoledronic acid in a randomized phase 3 trial. *Blood Cancer J*, 2016. 6(1): p. e378., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745852>
524. Diel, I. J., Body, J. J., Stopeck, A. T., Vadhan-Raj, S., Spencer, A., Steger, G., et.al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer*, 2015. 51(11): p. 1467-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25976743>
525. Raje, N., Terpos, E., Willenbacher, W., Shimizu, K., Garcia-Sanz, R., Durie, B., et.al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2018. 19(3): p. 370-381., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429912>
526. Henry, D. H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J., et.al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2011. 29(9): p. 1125-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>
527. Terpos, E., Kleber, M., Engelhardt, M., Zweegman, S., Gay, F., Kastritis, E., et.al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*, 2015. 100(10): p. 1254-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432383>
528. Odejide, O. O., Li, L., Cronin, A. M., Murillo, A., Richardson, P. G., Anderson, K. C., et.al. Meaningful changes in end-of-life care among patients with myeloma. *Haematologica*, 2018. 103(8): p. 1380-1389., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29748440>



529. Bamias, A., Kastritis, E., Bamia, C., Mouloupoulos, L. A., Melakopoulos, I., Bozas, G., et.al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 2005. 23(34): p. 8580-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314620>
530. Himelstein, A. L., Foster, J. C., Khatcheressian, J. L., Roberts, J. D., Seisler, D. K., Novotny, P. J., et.al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017. 317(1): p. 48-58., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702>
531. McCloskey, E. V., Dunn, J. A., Kanis, J. A., MacLennan, I. C., Drayson, M. T., Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2001. 113(4): p. 1035-43., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442499>
532. Rieger, C. T., Liss, B., Mellinghoff, S., Buchheidt, D., Cornely, O. A., Egerer, G., et.al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors- Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*, 2018. 29(6): p. 1354-1365., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688266>
533. Robertson, J. D., Nagesh, K., Jowitt, S. N., Dougal, M., Anderson, H., Mutton, K., et.al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer*, 2000. 82(7): p. 1261-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755398>
534. Branagan, A. R., Duffy, E., Albrecht, R. A., Cooper, D. L., Seropian, S., Parker, T. L., et.al. Clinical and Serologic Responses After a Two-dose Series of High-dose Influenza Vaccine in Plasma Cell Disorders: A Prospective, Single-arm Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017. 17(5): p. 296-304 e2., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343904>
535. Nucci, M., Anaissie, E., Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*, 2009. 49(8): p. 1211-25., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769539>
536. Augustson, B. M., Begum, G., Dunn, J. A., Barth, N. J., Davies, F., Morgan, G., et.al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*, 2005. 23(36): p. 9219-26., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275935>
537. Avino, Laura J., Naylor, Shane M., Roecker, Andrew M., *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in the Non-HIV-Infected Population. *Annals of Pharmacotherapy*, 2016. 50(8): p. 673-679., <https://doi.org/10.1177/1060028016650107>
538. Bhatnagar, V., Gormley, N. J., Luo, L., Shen, Y. L., Sridhara, R., Subramaniam, S., et.al. FDA Approval Summary: Daratumumab for Treatment of Multiple Myeloma After One Prior Therapy. *Oncologist*, 2017. 22(11): p. 1347-1353., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28904172>
539. Biran, N., Jacobus, S., Vesole, D. H., Callander, N. S., Fonseca, R., Williams, M. E., et.al. Outcome with lenalidomide plus dexamethasone followed by early autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma on the ECOG-ACRIN E4A03 randomized clinical trial: long-term follow-up. *Blood Cancer J*, 2016. 6(9): p. e466., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27588519>
540. Dimopoulos, M. A., Leleu, X., Palumbo, A., Moreau, P., Delforge, M., Cavo, M., et.al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2014. 28(8): p. 1573-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496300>
541. Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Attal, M., Beksac, F. E., Davies, M., Delforge, M., et.al. Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia*, 2011. 25(5): p. 749-760.

542. Hsu, P., Lin, T. W., Gau, J. P., Yu, Y. B., Hsiao, L. T., Tzeng, C. H., et.al. Risk of Early Mortality in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Medicine (Baltimore)*, 2015. 94(50): p. e2305., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683968>
543. Kapoor, P., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Lacy, M. Q., Dingli, D., et.al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*, 2011. 25(4): p. 689-96., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233832>
544. Savage, D. G., Lindenbaum, J., Garrett, T. J., Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med*, 1982. 96(1): p. 47-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6976144>
545. Sokulska, M., Kicia, M., Wesolowska, M., Hendrich, A. B., *Pneumocystis jirovecii*—from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review. *Parasitol Res*, 2015. 114(10): p. 3577-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26281787>
546. Teh, B. W., Harrison, S. J., Worth, L. J., Slavin, M. A., Antiviral prophylaxis for varicella zoster virus infections in patients with myeloma in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma*, 2016. 57(7): p. 1719-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727243>
547. Vickrey, E., Allen, S., Mehta, J., Singhal, S., Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer*, 2009. 115(1): p. 229-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090004>
548. Drayson, M. T., Bowcock, S., Planche, T., Iqbal, G., Pratt, G., Yong, K., et.al. Levofloxacin prophylaxis in patients with newly diagnosed myeloma (TEAMM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(12): p. 1760-1772., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31668592>
549. Raanani, P., Gafter-Gvili, A., Paul, M., Ben-Bassat, I., Leibovici, L., Shpilberg, O., Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(5): p. 764-72., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330654>
550. Blimark, C., Holmberg, E., Mellqvist, U. H., Landgren, O., Bjorkholm, M., Hultcrantz, M., et.al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*, 2015. 100(1): p. 107-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344526>
551. Raanani, P., Gafter-Gvili, A., Paul, M., Ben-Bassat, I., Leibovici, L., Shpilberg, O., Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. p. CD006501., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843719>
552. Weide, R., Feiten, S., Friesenhahn, V., Heymanns, J., Kleboth, K., Thomalla, J., et.al. [Immunoglobulin substitution in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2015. 140(19): p. e201-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402188>
553. Reiser, M., Borte, M., Huscher, D., Baumann, U., Pittrow, D., Sommer, C., et.al. Management of patients with malignancies and secondary immunodeficiencies treated with immunoglobulins in clinical practice: Long-term data of the SIGNS study. *Eur J Haematol*, 2017. 99(2): p. 169-177., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467615>
554. Palumbo, A., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Richardson, P. G., San Miguel, J., Barlogie, B., et.al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*, 2008. 22(2): p. 414-23., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094721>
555. Blom, J. W., Doggen, C. J., Osanto, S., Rosendaal, F. R., Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2005. 293(6): p. 715-22., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15701913>
556. Palumbo, A., Cavo, M., Bringhen, S., Zamagni, E., Romano, A., Patriarca, F., et.al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29(8): p. 986-93., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282540>

557. Larocca, A., Cavallo, F., Bringhen, S., Di Raimondo, F., Falanga, A., Evangelista, A., et.al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*, 2012. 119(4): p. 933-9; quiz 1093., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21835953>
558. Miguel, J. S., Weisel, K., Moreau, P., Lacy, M., Song, K., Delforge, M., et.al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(11): p. 1055-1066., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24007748>
559. Silvestris, F., Cafforio, P., Grinello, D., Dammacco, F., Upregulation of erythroblast apoptosis by malignant plasma cells: a new pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Rev Clin Exp Hematol*, 2002. Suppl 1: p. 39-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735214>
560. Silvestris, F., Cafforio, P., Tucci, M., Dammacco, F., Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood*, 2002. 99(4): p. 1305-13., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830480>
561. Baraldi-Junkins, C. A., Beck, A. C., Rothstein, G., Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000. 14(1): p. 45-61, viii., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680071>
562. Benson, Al B., Ajani, Jaffer A., Catalano, Robert B., Engelking, Constance, Kornblau, Steven M., Martenson, James A., et.al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(14): p. 2918-2926., <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.132>
563. Gao, X., Shen, L., Li, X., Liu, J., Efficacy and toxicity of histone deacetylase inhibitors in relapsed/refractory multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Exp Ther Med*, 2019. 18(2): p. 1057-1068., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31363365>
564. Moreau, P., Richardson, P. G., Cavo, M., Orłowski, R. Z., San Miguel, J. F., Palumbo, A., et.al. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*, 2012. 120(5): p. 947-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645181>
565. Pawlyn, C., Khan, M. S., Muls, A., Sriskandarajah, P., Kaiser, M. F., Davies, F. E., et.al. Lenalidomide-induced diarrhea in patients with myeloma is caused by bile acid malabsorption that responds to treatment. *Blood*, 2014. 124(15): p. 2467-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301337>
566. Ramsenthaler, C., Kane, P., Gao, W., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., Schey, S. A., et.al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol*, 2016. 97(5): p. 416-429., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528496>
567. Schwabe, U., Paffrath, D., *Arzneiverordnungs-Report 2012: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Springer-Verlag, 2012.
568. Ärzteschaft, Arzneimittelkommission der deutschen, „UAW-News“ – International. Nephrotisches Syndrom und interstitielle Nephritis unter Celecoxib. *Deutsches Ärzteblatt*, 2004. 101(38): p. A 2567.
569. Bennett, M. I., Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med*, 2011. 25(5): p. 553-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671006>
570. Drappatz, J., Batchelor, T., Neurologic complications of plasma cell disorders. *Clin Lymphoma*, 2004. 5(3): p. 163-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636691>
571. King, S. J., Reid, C., Forbes, K., Hanks, G., A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med*, 2011. 25(5): p. 454-70., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708852>
572. Mishra, S., Bhatnagar, S., Goyal, G. N., Rana, S. P., Upadhyaya, S. P., A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*, 2012. 29(3): p. 177-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21745832>

573. Onkologie, L., Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, 2020.
574. Pigni, A., Brunelli, C., Caraceni, A., The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med*, 2011. 25(5): p. 471-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708853>
575. Organization, World Health, WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva., 2018.
576. Zeppetella, G., Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med*, 2011. 25(5): p. 516-24., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21708858>
577. Zeppetella, G., Davies, A. N., Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. p. CD004311., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142465>
578. World Health Organization, WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents, 2018.
579. Schwarz, R., Götze, H., Psychosoziale Behandlung und ambulante Psychotherapie von Krebspatienten-Theorie und Praxis, 2008. p. 82-88.
580. Schumacher, A., Stellenwert der Psychoonkologie im neuen deutschen Gesundheitssystem. *Der Onkologe*, 2004. 10(S02): p. S98-S102., <https://doi.org/10.1007/s00761-004-0692-5>
581. Weis J, Schumacher A, Blettner G, Determann M, Reinert E, Ruffer JU, u. a., Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin.. *Der Onkologe*, 2007. 13(2): p. 185-94.
582. Weis, J., Wickert, M., Singer, S., Heckl, U., Aktuelle Versorgungsstrukturen in der Psychoonkologie. *Nervenheilkunde*, 2018. 30(03): p. 124-130.
583. Koch, U., Weis, J., Krankheitsbewältigung bei Krebs und Möglichkeiten der Unterstützung. *Der Förderschwerpunkt „Rehabilitation von Krebskranken“*. Schattauer, 1998. p. 507.
584. Onkologie, L., S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, 2014.
585. Radbruch, L., Payne, S., White Paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part 1. *European Journal of Palliative Care*, 2009. 16(6): p. p. 278-289.
586. WHO, WHO Definition of Palliative Care, 2019., <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>
587. Tandon, N., Rajkumar, S. V., LaPlant, B., Pettinger, A., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., et.al. Clinical utility of the Revised International Staging System in unselected patients with newly diagnosed and relapsed multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2017. 7(2): p. e528., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211889>
588. El-Jawahri, A., LeBlanc, T., VanDusen, H., Traeger, L., Greer, J. A., Pirl, W. F., et.al. Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016. 316(20): p. 2094-2103., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27893130>
589. El-Jawahri, A., Traeger, L., Greer, J. A., VanDusen, H., Fishman, S. R., LeBlanc, T. W., et.al. Effect of Inpatient Palliative Care During Hematopoietic Stem-Cell Transplant on Psychological Distress 6 Months After Transplant: Results of a Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 2017. 35(32): p. 3714-3721., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28926288>
590. Adler, K., S. Schlieper, D. Kindgen-Milles, S. Meier, J. Schwartz, P. van Caster, M. S. Schaefer and M. Neukirchen, Integration der Palliativmedizin in die Intensivmedizin: Systematische Übersichtsarbeit. *Anaesthesist*, 2017. 66: p. 660-666.
591. Alt-Epping, B., F. Nauck and N. Schneider, Leben bis zuletzt. Hausärztliche und spezialisierte Palliativversorgung bei schwerstkranken Patienten. *Der Hausarzt*, 2012. 11: p. 43-46.
592. Button, E., Gavin, N. C., Chan, R. J., Connell, S., Butler, J., Yates, P., Harnessing the power of clinician judgement. Identifying risk of deteriorating and dying in people with a haematological malignancy: A Delphi study. *J Adv Nurs*, 2019. 75(1): p. 161-174., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30375000>

593. Dalgaard, K. M., Bergenholtz, H., Nielsen, M. E., Timm, H., Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliat Support Care*, 2014. 12(6): p. 495-513., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621947>
594. Davis, M. P., Temel, J. S., Balboni, T., Glare, P., A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med*, 2015. 4(3): p. 99-121., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231807>
595. Dubois, D., Dhawan, R., van de Velde, H., Esseltine, D., Gupta, S., Viala, M., et.al. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(6): p. 976-82., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432077>
596. Ferrell, B. R., Temel, J. S., Temin, S., Alesi, E. R., Balboni, T. A., Basch, E. M., et.al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2017. 35(1): p. 96-112., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28034065>
597. Gaertner, J., Siemens, W., Meerpohl, J. J., Antes, G., Meffert, C., Xander, C., et.al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2017. 357: p. j2925., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28676557>
598. Gerlach, C., Goebel, S., Weber, S., Weber, M., Sleeman, K. E., Space for intuition - the „Surprise“-Question in haemato-oncology: Qualitative analysis of experiences and perceptions of haemato-oncologists. *Palliat Med*, 2019. 33(5): p. 531-540., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30688151>
599. Haun, M. W., Estel, S., Rucker, G., Friederich, H. C., Villalobos, M., Thomas, M., et.al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 6(6): p. CD011129., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28603881>
600. Hudson, K. E., S. P. Wolf, G. P. Samsa, A. H. Kamal, A. P. Abernethy and T. W. LeBlanc, The Surprise Question and Identification of Palliative Care Needs among Hospitalized Patients with Advanced Hematologic or Solid Malignancies, 2018.
601. Hui, D., Kim, Y. J., Park, J. C., Zhang, Y., Strasser, F., Cherny, N., et.al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist*, 2015. 20(1): p. 77-83., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480826>
602. Hui, D., Meng, Y. C., Bruera, S., Geng, Y., Hutchins, R., Mori, M., et.al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist*, 2016. 21(7): p. 895-901., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185614>
603. ICSI, Health care guidelines: palliative care- 3d edition, Institute for Clinical Systems Improvement, 2009.
604. Meredith, C., Symonds, P., Webster, L., Lamont, D., Pyper, E., Gillis, C. R., et.al. Information needs of cancer patients in west Scotland: cross sectional survey of patients' views. *BMJ*, 1996. 313(7059): p. 724-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8819442>
605. Moss, A. H., Lunney, J. R., Culp, S., Auber, M., Kurian, S., Rogers, J., et.al. Prognostic significance of the „surprise“ question in cancer patients. *J Palliat Med*, 2010. 13(7): p. 837-40., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636154>
606. Odejide, O. O., Cronin, A. M., Condrón, N. B., Fletcher, S. A., Earle, C. C., Tulsky, J. A., et.al. Barriers to Quality End-of-Life Care for Patients With Blood Cancers. *J Clin Oncol*, 2016. 34(26): p. 3126-32., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400944>
607. Odejide, O. O., Salas Coronado, D. Y., Watts, C. D., Wright, A. A., Abel, G. A., End-of-life care for blood cancers: a series of focus groups with hematologic oncologists. *J Oncol Pract*, 2014. 10(6): p. e396-403., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294393>
608. Oldenmenger, W. H., Sillevs Smitt, P. A., van Dooren, S., Stoter, G., van der Rijt, C. C., A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer*, 2009. 45(8): p. 1370-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201599>

609. Porta-Sales, J., Guerrero-Torrelles, M., Moreno-Alonso, D., Sarra-Escarre, J., Clapes-Puig, V., Trelis-Navarro, J., et.al. Is Early Palliative Care Feasible in Patients With Multiple Myeloma?. *J Pain Symptom Manage*, 2017. 54(5): p. 692-700., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28807703>
610. Strasser-Weippl, K., Ludwig, H., Psychosocial QOL is an independent predictor of overall survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 2008. 81(5): p. 374-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18637124>
611. Tassinari, D., Drudi, F., Monterubbianesi, M. C., Stocchi, L., Ferioli, I., Marzaloni, A., et.al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. *Rev Recent Clin Trials*, 2016. 11(1): p. 63-71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26464077>
612. Viala, M., Bhakar, A. L., de la Loge, C., van de Velde, H., Esseltine, D., Chang, M., et.al. Patient-reported outcomes helped predict survival in multiple myeloma using partial least squares analysis. *J Clin Epidemiol*, 2007. 60(7): p. 670-679., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573982>
613. Wisloff, F., Hjorth, M., Health-related quality of life assessed before and during chemotherapy predicts for survival in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol*, 1997. 97(1): p. 29-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9136939>
614. Ramsenthaler, C., Gao, W., Siegert, R. J., Schey, S. A., Edmonds, P. M., Higginson, I. J., Longitudinal validity and reliability of the Myeloma Patient Outcome Scale (MyPOS) was established using traditional, generalizability and Rasch psychometric methods. *Qual Life Res*, 2017. 26(11): p. 2931-2947., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28752440>
615. Raphael, D., Frey, R., Gott, M., The nature and timing of distress among post-treatment haematological cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2019. 28(1): p. e12951., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30284333>
616. McCaughan, D., Roman, E., Smith, A. G., Garry, A. C., Johnson, M. J., Patmore, R. D., et.al. Perspectives of bereaved relatives of patients with haematological malignancies concerning preferred place of care and death: A qualitative study. *Palliat Med*, 2019. 33(5): p. 518-530., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30696347>
617. McCaughan, D., Roman, E., Smith, A. G., Garry, A. C., Johnson, M. J., Patmore, R. D., et.al. Haematology nurses' perspectives of their patients' places of care and death: A UK qualitative interview study. *Eur J Oncol Nurs*, 2019. 39: p. 70-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30850141>
618. Chin-Yee, N., Taylor, J., Rourke, K., Faig, D., Davis, A., Fergusson, D., et.al. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion*, 2018. 58(1): p. 233-241., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29194669>
619. Howell, D. A., Roman, E., Cox, H., Smith, A. G., Patmore, R., Garry, A. C., et.al. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *BMC Palliat Care*, 2010. 9(1): p. 9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515452>
620. Cocks, K., Cohen, D., Wisloff, F., Sezer, O., Lee, S., Hippe, E., et.al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer*, 2007. 43(11): p. 1670-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574838>
621. Damlaj, M., El Fakih, R., Hashmi, S. K., Evolution of survivorship in lymphoma, myeloma and leukemia: Metamorphosis of the field into long term follow-up care. *Blood Rev*, 2019. 33: p. 63-73., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30093158>
622. Goksu, S. S., D. Gunduz S Fau - Unal, M. Unal D Fau - Uysal, D. Uysal M Fau - Arslan, A. M. Arslan D Fau - Tatli, H. Tatli Am Fau - Bozcuk, M. Bozcuk H Fau - Ozdogan, H. S. Ozdogan M Fau - Coskun and H. S. Coskun, Use of blood transfusion at the end of life: does it have any effects on survival of cancer patients?“, 2014.
623. Howell, D. A., Wang, H. I., Roman, E., Smith, A. G., Patmore, R., Johnson, M. J., et.al. Preferred and actual place of death in haematological malignancy. *BMJ Support Palliat Care*, 2017. 7(2): p. 150-157., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156005>

624. Hulin, C., Hansen, T., Heron, L., Pughe, R., Streetly, M., Plate, A., et.al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*, 2017. 59: p. 75-84., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28582636>
625. Maher, K., de Vries, K., An exploration of the lived experiences of individuals with relapsed multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2011. 20(2): p. 267-75., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950368>
626. Molassiotis, A., Wilson, B., Blair, S., Howe, T., Cavet, J., Living with multiple myeloma: experiences of patients and their informal caregivers. *Support Care Cancer*, 2011. 19(1): p. 101-11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19998045>
627. Molassiotis, A., Wilson, B., Blair, S., Howe, T., Cavet, J., Unmet supportive care needs, psychological well-being and quality of life in patients living with multiple myeloma and their partners. *Psychooncology*, 2011. 20(1): p. 88-97., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187072>
628. Osborne, T. R., Ramsenthaler, C., de Wolf-Linder, S., Schey, S. A., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., et.al. Understanding what matters most to people with multiple myeloma: a qualitative study of views on quality of life. *BMC Cancer*, 2014. 14: p. 496., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005145>
629. Osborne, T. R., Ramsenthaler, C., Schey, S. A., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., Higginson, I. J., Improving the assessment of quality of life in the clinical care of myeloma patients: the development and validation of the Myeloma Patient Outcome Scale (MyPOS). *BMC Cancer*, 2015. 15(1): p. 280., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25884627>
630. Osborne, T. R., Ramsenthaler, C., Siegert, R. J., Edmonds, P. M., Schey, S. A., Higginson, I. J., What issues matter most to people with multiple myeloma and how well are we measuring them? A systematic review of quality of life tools. *Eur J Haematol*, 2012. 89(6): p. 437-57., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985406>
631. Preston, N. J., Hurlow, A., Brine, J., Bennett, M. I., Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 2012(2): p. CD009007., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336857>
632. Quinoa-Salanova, C., Porta-Sales, J., Monforte-Royo, C., Edo-Gual, M., The experiences and needs of primary family caregivers of patients with multiple myeloma: A qualitative analysis. *Palliat Med*, 2019. 33(5): p. 500-509., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30761947>
633. Regan, T., Levesque, J. V., Lambert, S. D., Kelly, B., A Qualitative Investigation of Health Care Professionals', Patients' and Partners' Views on Psychosocial Issues and Related Interventions for Couples Coping with Cancer. *PLoS One*, 2015. 10(7): p. e0133837., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222890>
634. To, T. H., To, L. B., Currow, D. C., Can We Detect Transfusion Benefits in Palliative Care Patients?. *J Palliat Med*, 2016. 19(10): p. 1110-1113., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355984>
635. Hunter, E. G., Gibson, R. W., Arbesman, M., D'Amico, M., Systematic Review of Occupational Therapy and Adult Cancer Rehabilitation: Part 2. Impact of Multidisciplinary Rehabilitation and Psychosocial, Sexuality, and Return-to-Work Interventions. *Am J Occup Ther*, 2017. 71(2): p. 7102100040p1-7102100040p8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218586>
636. Eichenauer, D. A., Golla, H., Thielen, I., Hallek, M., Voltz, R., Ferrar, K. M., Characteristics and course of patients with advanced hematologic malignancies receiving specialized inpatient palliative care at a German university hospital. *Ann Hematol*, 2019. 98(11): p. 2605-2607., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31253997>
637. Fiala, M. A., Gettinger, T., Wallace, C. L., Vij, R., Wildes, T. M., Cost differential associated with hospice use among older patients with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol*, 2020. 11(1): p. 88-92., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31262592>
638. Gomes, B., Calanzani, N., Curiale, V., McCrone, P., Higginson, I. J., Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their

- caregivers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. p. CD007760., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744578>
639. BMJV, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen. Sozialgesetzbuch (SGB) Neuntes Buch (IX), 2001.
640. (BAR), Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation, Rahmenempfehlungen zur ambulanten onkologischen Rehabilitation, 2004.
641. (DRV), Deutsche Rentenversicherung, Anforderungsprofil für eine stationäre Einrichtung zur onkologischen Rehabilitation Erwachsener, 2010.
642. (DRV), Deutsche Rentenversicherung, Indikationskatalog für Anschlussrehabilitation (AHB), 2017.
643. (DRV), Deutsche Rentenversicherung, Strukturqualität von Reha-Einrichtungen – Anforderungen der Deutschen Rentenversicherung, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage, 2014.
644. (DIMDI), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit, Stand Oktober 2005. [Online] <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icf/>, 2005.
645. Barthels, FR, et al., Optimized patient-trajectory for patients undergoing treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Acta Oncologica*, 2015. 54(5): p. 750-758.
646. Coleman, E. A., Goodwin, J. A., Kennedy, R., Coon, S. K., Richards, K., Enderlin, C., et.al. Effects of exercise on fatigue, sleep, and performance: a randomized trial. *Oncol Nurs Forum*, 2012. 39(5): p. 468-77., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940511>
647. Hacker, E. D., Larson, J., Kujath, A., Peace, D., Rondelli, D., Gaston, L., Strength training following hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Nurs*, 2011. 34(3): p. 238-49., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116175>
648. Hunter, E. G., Gibson, R. W., Arbesman, M., D'Amico, M., Systematic Review of Occupational Therapy and Adult Cancer Rehabilitation: Part 1. Impact of Physical Activity and Symptom Management Interventions. *Am J Occup Ther*, 2017. 71(2): p. 7102100030p1-7102100030p11., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218585>
649. Larsen, R. F., Jarden, M., Minet, L. R., Frolund, U. C., Moller, S., Abildgaard, N., Physical function in patients newly diagnosed with multiple myeloma; a Danish cohort study. *BMC Cancer*, 2020. 20(1): p. 169., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32126972>
650. Larsen, R. F., Jarden, M., Minet, L. R., Frolund, U. C., Abildgaard, N., Supervised and home-based physical exercise in patients newly diagnosed with multiple myeloma-a randomized controlled feasibility study. *Pilot Feasibility Stud*, 2019. 5: p. 130., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31741745>
651. Oechsle, K., Aslan, Z., Suesse, Y., Jensen, W., Bokemeyer, C., de Wit, M., Multimodal exercise training during myeloablative chemotherapy: a prospective randomized pilot trial. *Support Care Cancer*, 2014. 22(1): p. 63-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989498>
652. Smith, L., McCourt, O., Henrich, M., Paton, B., Yong, K., Wardle, J., et.al. Multiple myeloma and physical activity: a scoping review. *BMJ Open*, 2015. 5(11): p. e009576., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614625>
653. Vallance, J. K., Courneya, K. S., Jones, L. W., Reiman, T., Differences in quality of life between non-Hodgkin's lymphoma survivors meeting and not meeting public health exercise guidelines. *Psychooncology*, 2005. 14(11): p. 979-91., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15744764>
654. Pergolotti, M., Deal, A. M., Williams, G. R., Bryant, A. L., McCarthy, L., Nyrop, K. A., et.al. Older Adults with Cancer: A Randomized Controlled Trial of Occupational and Physical Therapy. *J Am Geriatr Soc*, 2019. 67(5): p. 953-960., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31034594>
655. Duregon, F., Vendramin, B., Bullo, V., Gobbo, S., Cugusi, L., Di Blasio, A., et.al. Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018. 121: p. 90-100., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198853>



656. Cammisuli, S., Cavazzi, E., Baldissarro, E., Leandri, M., Rehabilitation of balance disturbances due to chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2016. 52(4): p. 479-88., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27243828>
657. Fernandes, J., Kumar, S., Effect of lower limb closed kinematic chain exercises on balance in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot study. *Int J Rehabil Res*, 2016. 39(4): p. 368-371., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27749517>
658. Sonneveld, P., Jongen, J. L., Dealing with neuropathy in plasma-cell dyscrasias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010. 2010: p. 423-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239830>
659. Moreau, P., Attal, M., Facon, T., Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood*, 2015. 125(20): p. 3076-84., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25838345>
660. Schmidt-Wolf IGH, Straka C, Scheid C, Einsele H, Goldschmidt H, Engelhardt M., Behandlung des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 2014. 139(41): p. 2091-2095.
661. Engelhardt M, Gaiser F, Waldschmidt J, Wäsch R, Kleber M., Basisdiagnose, klinisches Spektrum von Plasmazellerkrankungen und Risikostratifizierung. *Onkologe*, 2014. 20(3): p. 217-228.
662. (STIKO), Ständigen Impfkommision, Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut – 2019/2020, 2019. p. 313-364.
663. Ljungman, P., Engelhard, D., de la Camara, R., Einsele, H., Locasciulli, A., Martino, R., et.al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*, 2005. 35(8): p. 737-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750612>
664. Ludwig, H., Delforge, M., Facon, T., Einsele, H., Gay, F., Moreau, P., et.al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the european myeloma network. *Leukemia*, 2017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29251284>
665. Engelhardt, M., Terpos, E., Kleber, M., Gay, F., Wasch, R., Morgan, G., et.al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 2014. 99(2): p. 232-42., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497560>
666. Engelhardt M, Berger DP, Mertelsmann R, Duyster J, eds., *Das Blaue Buch: Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie*. Springer, 2017.
667. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R., *Das Rote Buch: Hämatologie und Internistische Onkologie*. ecomed Medizin, 6. Auflage 2016, 2017.
668. Hieke, S., Kleber, M., König, C., Engelhardt, M., Schumacher, M., Conditional Survival: A Useful Concept to Provide Information on How Prognosis Evolves over Time. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(7): p. 1530-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833308>
669. Schinke, M., Ihorst, G., Duyster, J., Wasch, R., Schumacher, M., Engelhardt, M., Risk of disease recurrence and survival in patients with multiple myeloma: A German Study Group analysis using a conditional survival approach with long-term follow-up of 815 patients. *Cancer*, 2020. 126(15): p. 3504-3515., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459378>
670. Wedding, U., Rohrig, B., Klippstein, A., Pientka, L., Hoffken, K., Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2007. 133(12): p. 945-50., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534661>
671. Kleber, M., Ihorst, G., Terhorst, M., Koch, B., Deschler, B., Wasch, R., et.al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J*, 2011. 1(9): p. e35., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22829196>
672. Kleber, M., Ihorst, G., Gross, B., Koch, B., Reinhardt, H., Wasch, R., et.al. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013. 13(5): p. 541-51., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810244>

673. Kleber, Martina, Wider, Dagmar, Keller, Kristina, Groß, Barbara, Reinhardt, Heike, Jakobs, Dorothee, et.al. Vorinostat (V) In Combination With Bortezomib (B), Doxorubicin (D) and Dexamethasone (D) (VBDD) In Patients With Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma: An Interim Phase I/II Analysis. *Blood*, 2013. 122(21): p. 3202-3202.
674. Fiala, M. A., Wildes, T. M., Racial disparities in treatment use for multiple myeloma. *Cancer*, 2017. 123(9): p. 1590-1596., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28085188>
675. Kim, J. E., Yoo, C., Lee, D. H., Kim, S. W., Lee, J. S., Suh, C., Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2010. 89(4): p. 391-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19844712>
676. Majithia, N., Rajkumar, S. V., Lacy, M. Q., Buadi, F. K., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., et.al. Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents. *Leukemia*, 2016. 30(11): p. 2208-2213., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27211270>
677. Moreau, P., Cavo, M., Sonneveld, P., Rosinol, L., Attal, M., Pezzi, A., et.al. Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death. *J Clin Oncol*, 2014. 32(20): p. 2173-80., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888806>
678. Cocks, K., Cohen, D., Wisløff, F., Sezer, O., Lee, S., Hippe, E., et.al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer*, 2007. 43(11): p. 1670-8.
679. Riccardi, A., Mora, O., Tinelli, C., Porta, C., Danova, M., Brugnatelli, S., et.al. Response to first-line chemotherapy and long-term survival in patients with multiple myeloma: results of the MM87 prospective randomised protocol. *Eur J Cancer*, 2003. 39(1): p. 31-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504655>
680. Durie, B. G., Jacobson, J., Barlogie, B., Crowley, J., Magnitude of response with myeloma frontline therapy does not predict outcome: importance of time to progression in southwest oncology group chemotherapy trials. *J Clin Oncol*, 2004. 22(10): p. 1857-63., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111617>
681. Engelhardt, M., Ihorst, G., Landgren, O., Pantic, M., Reinhardt, H., Waldschmidt, J., et.al. Large registry analysis to accurately define second malignancy rates and risks in a well-characterized cohort of 744 consecutive multiple myeloma patients followed-up for 25 years. *Haematologica*, 2015. 100(10): p. 1340-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26160877>
682. Landgren, O., Thomas, A., Mailankody, S., Myeloma and second primary cancers. *N Engl J Med*, 2011. 365(23): p. 2241-2., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150057>
683. Usmani, S. Z., Sexton, R., Hoering, A., Heuck, C. J., Nair, B., Waheed, S., et.al. Second malignancies in total therapy 2 and 3 for newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide and lenalidomide during maintenance. *Blood*, 2012. 120(8): p. 1597-600., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22674807>
684. Dimopoulos, M. A., Richardson, P. G., Brandenburg, N., Yu, Z., Weber, D. M., Niesvizky, R., et.al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*, 2012. 119(12): p. 2764-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323483>
685. Razavi, P., Rand, K. A., Cozen, W., Chanan-Khan, A., Usmani, S., Ailawadhi, S., Patterns of second primary malignancy risk in multiple myeloma patients before and after the introduction of novel therapeutics. *Blood Cancer J*, 2013. 3(6): p. e121., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23811785>
686. Musto, P., Anderson, K. C., Attal, M., Richardson, P. G., Badros, A., Hou, J., et.al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol*, 2017. 28(2): p. 228-245., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864218>

687. Hasskarl, J., Ihorst, G., De Pasquale, D., Schrottner, P., Zerweck, A., Wasch, R., et.al. Association of multiple myeloma with different neoplasms: systematic analysis in consecutive patients with myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2011. 52(2): p. 247-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054148>
688. Thomas, A., Mailankody, S., Korde, N., Kristinsson, S. Y., Turesson, I., Landgren, O., Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood*, 2012. 119(12): p. 2731-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310913>