

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

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

Leitlinie (Kurzversion)

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	1
1.1.	Herausgeber	1
1.2.	Federführende Fachgesellschaft(en)	1
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	1
1.4.	Kontakt.....	1
1.5.	Zitierweise	1
1.6.	Besonderer Hinweis	2
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	2
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	3
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	4
1.10.	Abkürzungsverzeichnis	4
2.	Einführung	12
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	12
2.1.1.	Adressaten	12
2.1.2.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	12
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	12
2.2.1.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	13
3.	Ziele der Leitlinie	15
4.	Epidemiologie.....	16
5.	Versorgungsstrukturen	19
6.	Klassifikation und Stadieneinteilung.....	20
7.	Untersuchungsverfahren zur Diagnosesicherung	22
7.1.	Klinische Chemie und Immunserologie	24
7.2.	Blutbild	25
7.3.	Histopathologie und Zytologie.....	25

7.4.	Zytogenetik.....	27
7.5.	Molekulargenetik	27
7.6.	Bildgebende Verfahren	28
7.6.1.	Einsatz im Verlauf der Erkrankung	29
7.6.1.1.	Diagnosestellung und Staging	29
7.6.1.2.	Verlaufsbeobachtung asymptomatischer Stadien und von Patienten in Remission.....	30
7.6.1.3.	Beurteilung des Therapieansprechens	30
7.6.1.4.	Bildgebung im Rezidiv und in der Progression	31
7.6.1.5.	Beurteilung einer minimalen Resterkrankung (minimal residual Disease, MRD).....	31
7.6.2.	Diagnostische Verfahren	31
7.6.2.1.	CT – Anforderungen an die Durchführung	31
7.6.2.1.1.	Befundung und Interpretation	31
7.6.2.2.	MRT – Anforderungen an die Durchführung	32
7.6.2.2.1.	Befundung und Interpretation	32
7.6.2.3.	PET/CT – Anforderungen an die Durchführung	33
7.6.3.	Empfehlungen zur Befundung einer Ganzkörperbildgebung.....	34
8.	Abschätzung des Therapieansprechens.....	36
8.1.	Kriterien bei Wiederauftreten bzw. Zunahme der Erkrankungsaktivität.....	38
8.2.	Konsequenzen aus einer Zunahme der Krankheitsaktivität	39
8.3.	Konsequenzen aus dem Therapieansprechen auf die jeweilige Therapie	39
9.	Verlaufsdagnostik.....	40
9.1.	Zeitpunkt, Häufigkeit und Art der diagnostischen Maßnahmen zur Verlaufsdagnostik	40
9.2.	Stellenwert der MRD-Bestimmung	40
9.3.	Molekulare Messmethoden zur MRD-Bestimmung	41
9.4.	Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der minimalen Resterkrankung	41
10.	Rezidivdiagnostik	42
10.1.	Diagnostische Maßnahmen in der Rezidivdiagnostik	42
10.2.	Bildgebende Verfahren in der Rezidivdiagnostik.....	42
11.	Alter und Komorbidität	43
11.1.	Alter	43

11.2.	Komorbidität.....	43
12.	Komplikationen	44
12.1.	Stellenwert der Nephrologie / Nierenbiopsie	44
12.1.1.	Allgemeine Empfehlungen zum Patientenmanagement bei renaler Beteiligung	46
12.1.2.	Besondere Aspekte bei Patienten mit Cast Nephropathie	46
12.1.3.	Besondere Aspekte bei Patienten mit AL–Amyloidose	47
12.1.4.	Aspekte der Nachsorge von Patienten mit chronischer Nierenschädigung bei multiplem Myelom.....	47
12.2.	Ossäre Komplikationen	49
13.	Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie	50
13.1.	Indikation zur Therapie	50
13.2.	Auswahl der Therapieintensität	51
13.3.	Indikation zur Strahlentherapie.....	51
13.3.1.	Behandlung solitärer Plasmozytome	51
13.3.2.	Multipler Befall.....	52
13.4.	Therapiefortführung nach Erreichen eines Ansprechens	53
13.5.	Induktionstherapie	54
13.6.	Erhaltungstherapie	66
14.	Wahl der Rezidivtherapie	66
14.1.	Definition.....	66
14.1.1.	Definition Rezidiv	66
14.2.	Indikation zur Therapie im Rezidiv	68
14.3.	Wahl der Rezidivtherapie (1.–3. Rezidiv)	68
14.4.	Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv	82
15.	Supportivtherapie, Psychoonkologie und Palliativmedizin	82
15.1.	Supportivtherapie.....	82
15.1.1.	Antiresorptive Therapie.....	82
15.1.2.	Infektionsprophylaxe	83
15.1.3.	Thromboembolieprophylaxe	84
15.1.4.	Anämie.....	84

15.1.5.	Diarrhoe (spezifisch)	85
15.2.	Schmerztherapie (unabhängig vom Krankheitsstadium)	85
15.3.	Psychoonkologie	85
15.3.1.	Definition und Grundprinzipien	86
15.3.2.	Patientenbedürfnisse und Versorgungsangebot	86
15.3.3.	Distress Screening/Diagnostik	87
15.3.4.	Psychoonkologische Weiterbehandlung	87
15.4.	Palliativmedizin	87
15.4.1.	Begriffsdefinitionen	88
15.4.2.	Palliativversorgung bei Patienten mit einem Multiplen Myelom	89
15.5.	Symptome, Probleme und Ressourcen	90
16.	Rehabilitation	92
17.	Survivorship	93
17.1.	Patientenbetreuung	93
17.2.	Nachsorge in Abhängigkeit des Remissionsstatus	96
17.2.1.	Nachsorge unabhängig vom Remissionsstand	96
17.2.2.	Diagnostik im Rahmen der Nachsorge	96
17.3.	Langzeitüberleben	96
17.4.	Ansprechen & Remissionstatus	96
17.5.	Prävention, Inzidenz und Früherkennung von Sekundärneoplasien	97
18.	Qualitätsindikatoren	97
19.	Anhang	98
19.1.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	98
19.1.1.	Beteiligte Organisationen und Personen	98
19.1.2.	Patientenbeteiligung	103
19.1.3.	Methodische Begleitung	104
19.2.	Methodische Erläuterungen	104
19.2.1.	Schema der Evidenzgraduierung	104
19.2.2.	Schema der Empfehlungsgraduierung	106
19.2.3.	Statements	106
19.2.4.	Expertenkonsens (EK)	107

20.	Abbildungsverzeichnis	108
21.	Tabellenverzeichnis	108
22.	Literaturverzeichnis	110

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
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge 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 Organumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

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)
- Guidelines International Network (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

Im Kapitel [19.1](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen sowie deren mandatierte Vertreter, die beteiligten Patientenvertreter und methodische Berater aufgeführt. Darüberhinausgehende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion und dem Leitlinienreport entnommen werden.

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

Abkürzung	Erläuterung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
Auto-TX	Auto-Transplantation
BAR	Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation
BWS	Bruswirbelsäule
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason
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

Abkürzung	Erläuterung
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
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

Abkürzung	Erläuterung
GK-MRT	Ganzkörper-Kernspintomographie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GVHD	Graft versus host disease
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	Intergroupe 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

Abkürzung	Erläuterung
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
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

Abkürzung	Erläuterung
NDMM	Neudiagnostiziertes Multiples Myelom
NGF	Nerve-Growth-Factor
NGS	Next-Generation Sequencing
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk Metaanalyse
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

Abkürzung	Erläuterung
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
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

Abkürzung	Erläuterung
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

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.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind im Anhang 19.1 erläutert. Weiterführende Angaben zum methodischen Vorgehen, insbesondere der

Evidenzbewertung nach GRADE, können der Langversion und dem Leitlinienreport entnommen werden.

2.2.1. 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 1: 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 2](#) festgelegt.

Tabelle 2: 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, Drittmittelleinnahme 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 (Wörmann B 2018):

Inzidenz:

- Männer: +2,8%/Jahr
- Frauen: +0,8%/Jahr
- Mortalität:
- Männer: +1,9%/Jahr
- Frauen: 0,7%/Jahr

Siehe auch Abbildung [Abbildung 2](#).

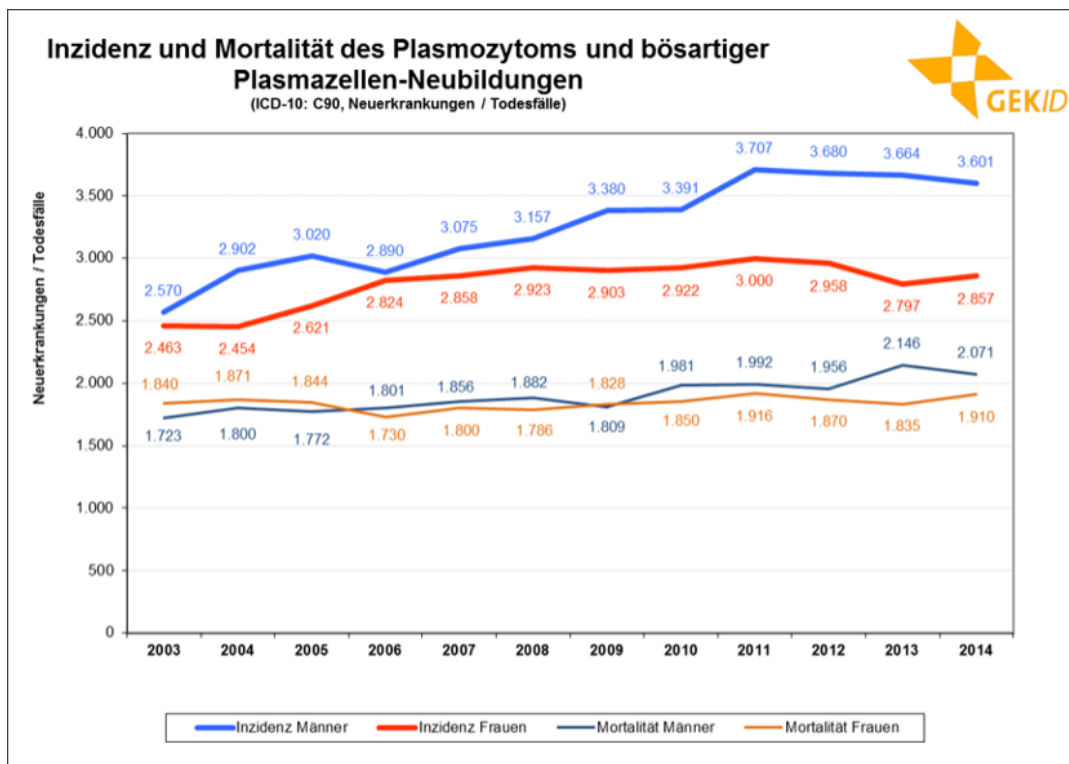


Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung)

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 Frauen¹.

¹ 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

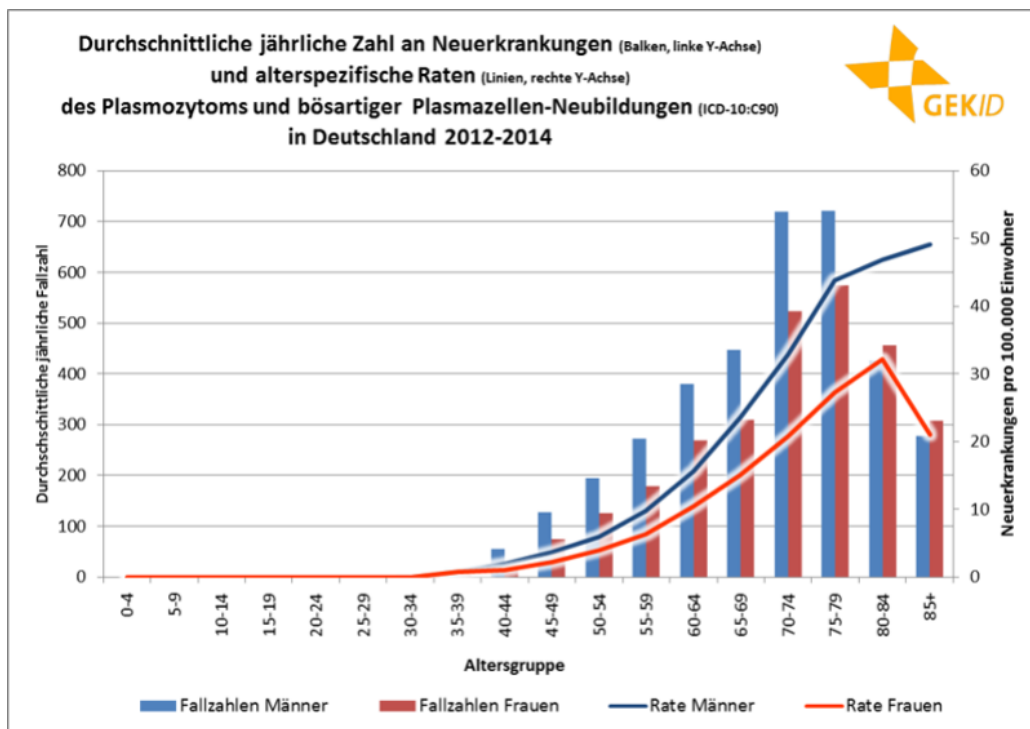


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungszahlen (Balken, linke Y-Achse) und altersspezifische Erkrankungsraten (Linien, rechte Y-Achse) des Multiplen Myeloms in Deutschland (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswert

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 werden².

² 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

5. Versorgungsstrukturen

Dr. Walter Baumann, Prof Dr. Wolfgang Knauf

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

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.

6. Klassifikation und Stadieneinteilung

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
6.1	Beim Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie sollen nicht nur ein Multiples Myelom, sondern auch andere hämatologische (lymphozytäre) Erkrankungen ausgeschlossen werden.		EK
6.2	In der regelmäßigen Kontrolle von Patienten mit einer MGUS sollte die Höhe des M-Proteins und die Ratio der freien Leichtketten im Serum kontrolliert werden (Zeitintervalle gemäß internationalen Leitlinien).		EK
6.3	Die differentialdiagnostische Abgrenzung des „klassischen“ Multiplen Myeloms von dessen besonderen Manifestationsformen bzw. von verwandten Plasmazellneoplasien soll erfolgen, weil hier prognostische und therapeutische Unterschiede bestehen.		EK
6.4	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.		EK

Tabelle 3: International Staging System der IMWG [30]

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

Tabelle 4: 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

7. Untersuchungsverfahren zur Diagnosesicherung

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.1	Die Erhebung der initialen Anamnese soll sich besonders auf das Profil der typischen Symptomatologie des Multiplen Myeloms ausrichten.		EK
7.2	Bei der körperlichen Untersuchung soll auch der neurologische Status erhoben werden, insbesondere zur Erfassung einer Polyneuropathie.		EK
7.3	Eine fokussierte Anamnese und körperliche Untersuchung soll bei wesentlichen Umstellungen der Therapie oder im therapiefreien Intervall wiederholt werden.		EK
7.4	Der Allgemeinzustand und die körperliche Aktivität des Patienten im Alltag sollen mit Hilfe des Karnofsky-Index oder des ECOG-Scores quantifiziert werden. (Tabelle 5)		EK
7.5	Die Abschätzung der tolerierbaren Therapieintensität (inklusive Hochdosistherapie) soll erst bzw. erneut zum Zeitpunkt der jeweiligen Therapieeinleitung erfolgen		EK

Tabelle 5: 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

7.1. Klinische Chemie und Immunserologie

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.6	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sollen 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.		EK
7.7	Die Bestimmung der prognostischen Serumparameter Beta-2-Mikroglobulin (β 2MG), Albumin und LDH soll mindestens einmal im Rahmen der Initialdiagnostik erfolgen.		EK
7.8	Bei klinisch hinreichendem Verdacht soll ein Screening im Serum und ggfs. im Urin auf das Vorliegen eines monoklonalen Proteins mittels Eiweißelektrophorese (SPE/UPE) oder Kapilarzonenelektrophorese (CZE) erfolgen.		EK
7.9	Alle quantifizierenden Untersuchungen des Paraproteins aus dem Urin sollen im 24h Sammelurin durchgeführt werden.		EK
7.10	Zur Charakterisierung des Paraproteins soll die Probe mit Antiseren gegen die G, A und M Schwereketten und die gebundenen Kappa- und Lambda-Leichtketten mittels Immunfixation untersucht werden.		EK
7.11	Zeigen sich mit Antiseren gegen die Kappa- oder Lambda-Leichtketten pathologische Präzipitate, jedoch keine korrespondierenden Präzipitate in den G-, A- oder M-Schwerketten, soll die Probe mit Antiseren gegen die D- und E-Schwerkette erneut untersucht werden, um ggf. ein Paraprotein des Isotyps IgD oder IgE zu sichern.		EK
7.12	Die Quantifizierung des Paraproteins im Serum soll zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Verlauf zur Kontrolle des Therapieansprechens erfolgen.		EK
7.13	Die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum inkl. Ratio soll zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im weiteren Verlauf zur Kontrolle des Therapieansprechens erfolgen.		EK
7.14	Bei Verlaufsuntersuchungen sollten die freien Leichtketten im Urin nicht standardmäßig gemessen werden.		EK
7.15	Bei klinisch hinreichendem Verdacht auf ein Multiples Myelom sollen IFE (Immunfixation) und FLC-Messung auch dann durchgeführt werden, wenn elektroforetisch kein M-Gradient nachweisbar ist.		EK
7.16	Der Isotyp des gebildeten monoklonalen Immunglobulins und der dazugehörigen Immunglobulin-Leichtkette soll zur Einteilung des Multiplen Myeloms nach Paraproteintyp herangezogen werden		EK

7.2. Blutbild

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.17	Es soll bei Diagnosestellung und Progress eine mikroskopische Leukozytendifferenzierung erfolgen.		EK
7.18	Es soll auch auf den Anteil von (atypischen) Plasmazellen eingegangen werden.		EK

7.3. Histopathologie und Zytologie

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.19	Bei der Initialdiagnostik des multiplen Myeloms soll eine Knochenmarkuntersuchung mit Aspirationszytologie und Histologie erfolgen, ggfs. ergänzt durch eine Durchflusszytometrie.		EK
7.20	Immunhistochemische Untersuchungen am Knochenmarktrepanat sollen zur Plasmazellquantifizierung und zum Nachweis einer Leichtkettenrestriktion sowie aberranter Antigenexpression wie CD56 und Cyclin D1 erfolgen.		EK

Tabelle 6: WHO Klassifikation der Plasmazellneoplasien [47]

WHO Klassifikation der Plasmazellneoplasien	
Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) vom Nicht-IgM Typ	
Plasmazellmyelom	Asymptomatisches („smouldering“) Myelom Asekretorisches Myelom Plasmazelleukämie
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 7: 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 <30g/L</p> <p>Klonale Plasmazellen im Knochenmark <10%</p> <p>Keine auf die Plasmazellproliferation zurückführbaren Endorganschäden (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie oder Knochenläsionen – CRAB Kriterien)</p>
Asymptomatisches (smouldering) Myelom*	<p>Monoklonales Serumprotein >30g/L (bzw. >500mg/24 im Urin) und/oder 10-60% klonale Plasmazellen im KM</p> <p>Keine Endorganschäden oder Amyloidose</p>
Symptomatisches multiples Myelom*	<p>>10% klonale Plasmazellen im KM oder ein bioptisch gesichertes Plasmozytom mit >1 der übrigen Myelom-definierenden Kriterien</p> <p>Nachweis von auf die Plasmazellproliferation zurückführbaren Endorganschäden</p> <p>Hyperkalzämie (>110 mg/L oder >10 mg/L über Normwert)</p> <p>Niereninsuffizienz mit Kreatinin >177 µmol/L oder Kreatininclearance <40 ml/min</p> <p>Anämie (Hämoglobin <100g/L oder >20g/L unter Normwert)</p> <p>Knochenläsionen: >1 Osteolyse (Röntgen, CT, PET/CT)</p> <p>1 der folgenden Biomarker</p> <p>60% klonale Plasmazellen im Knochenmark</p> <p>Freie Leichtkettenratio >100</p> <p>1 fokale Läsion im MRT</p>
*: beide Kriterien müssen erfüllt sein. #: Ausnahme asekretorisches Myelom	

7.4. Zytogenetik

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.21	Bei gesichertem MM sollte 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.		EK
7.22	Zur Abgrenzung eines MM mit weniger aggressivem Erkrankungsverlauf und zur Steigerung der Aussagekraft der FISH-Diagnostik bei fehlendem Nachweis der Hochrisiko-Chromosomenveränderungen können 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.		EK
7.23	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 können FISH-Untersuchungen im Hinblick auf Hochrisiko- und Standardrisiko-Chromosomenveränderungen an den Paraffinschnitten erfolgen.		EK

7.5. Molekulargenetik

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.24	Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Plasmazellneoplasie kann eine durchflusszytometrische Untersuchung zur Identifizierung der aberranten Plasmazellpopulation im Knochenmark bzw. im peripheren Blut durchgeführt werden.		EK
7.25	Zur durchflusszytometrischen Immunphänotypisierung werden Oberflächenantigene ausgewählt, die die Identifikation der Plasmazellen ermöglichen und auf Myelomzellen aberrant exprimiert werden. Eine intrazelluläre Leichtkettenfärbung kann die Detektion des aberranten Plasmazellklons erleichtern.		EK

7.6. 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

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 Knochen Destruktion 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-Fluorodeoxyglukose (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.

7.6.1. Einsatz im Verlauf der Erkrankung

7.6.1.1. Diagnosestellung und Staging

Nr.	Empfehlung	E G	Quellen
7.26	Bei Patienten mit symptomatischem multiplem Myelom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung soll zur Erfassung des Ausmaßes der Skelettschädigung eine Ganzkörper-CT durchgeführt werden.		EK
7.27	Ergänzend kann zur Beurteilung des Knochenmarksbefalls und möglicher extramedullärer Herde eine Ganzkörper-MRT oder PET-CT durchgeführt werden.		EK
7.28	Der Stellenwert der Ganzkörper MRT und PET-CT soll in prospektiven klinischen Studien evaluiert werden.		EK
7.29	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: Mindestens eine umschriebene, myelomtypische Destruktion des mineralisierten Knochens oder Mindestens zwei myelomtypische Herde >5mm in der MRT, CT oder Mindestens eine Läsion mit begleitender Osteolyse in der PET-CT		ST
7.30	Zur Unterscheidung zwischen einem symptomatischen und asymptomatischen Multiplen Myelom soll bei Patienten mit nicht-IG-M-MGUS, bei denen sowohl ein M-Protein im Serum > 1,5 g/dl als auch eine pathologische Leichtkettenratio vorliegen sowie bei Patienten mit SMM eine Ganzkörper-CT erfolgen.		EK
7.31	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.		EK
7.32	Alternativ kann anstelle einer Ganzkörper-MRT eine PET/CT mit 18-Fluordeoxyglukose durchgeführt werden.		EK
7.33	Bei Patienten mit solitärem skelettalem Plasmozytom soll eine Bildgebung mittels Ganzkörper-MRT oder FDG-PET/CT* eingesetzt werden, um weitere Manifestationen eines MM zu identifizieren.	A	[76]; [77]; [78]; [79]; [80]; [81]
*CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)			

7.6.1.2. Verlaufsbeobachtung asymptomatischer Stadien und von Patienten in Remission

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.34	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.		ST
7.35	Es sollte 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.		EK
7.36	Bei MGUS mit hohem Progressionsrisiko*, SMM oder erfolgreich behandeltem solitärem Plasmozytom ohne Anhalt für eine persistierende bzw. systemische Plasmazellerkrankung sollte, 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.		EK
7.37	Falls auch in diesem Zeitpunkt weder klinisch, serologisch oder in der Bildgebung eine Progression eintritt, sollten weitere bildgebende Untersuchungen erst wieder bei klinischem oder serologischem Verdacht auf Progression erfolgen.		EK
7.38	Bei serologischer oder klinischer Progression in ein symptomatisches Stadium soll im Interesse einer besseren Vergleichbarkeit die gleiche Diagnostik wie bei Initialdiagnose (Verweis auf Empfehlung 7.27) erfolgen.		EK
*CAVE: Die PET- und GK-MRT- Untersuchungen sind nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)			

7.6.1.3. Beurteilung des Therapieansprechens

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.39	Beim symptomatischen MM sollte 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.		EK
7.40	Bei hyposekretorischem oder asekretorischem MM sowie bei MM mit Weichteilbefall sollte zur Verlaufskontrolle etwa alle 6 Monate die gleiche bildgebende Diagnostik wie bei Initialdiagnose erfolgen.		EK

7.6.1.4. Bildgebung im Rezidiv und in der Progression

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.41	Bei im Bereich des Achsenskeletts lokalisierten, neu aufgetretenen oder zunehmenden Schmerzen sowie Frakturen sollte zur Klärung der Ursachen und Erfassung einer möglichen Gefährdung der Stabilität der betroffenen Skelettabschnitte eine CT der betroffenen Region erfolgen.		EK
7.42	Bei Symptomen im Bereich des Extremitätenskeletts soll zunächst eine Abklärung mittels konventioneller Röntgendiagnostik, abhängig von der Lokalisation ggf auch Osteo-CT erfolgen.		EK

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.43	Ergänzend zur Diagnostik zum Ausschluss einer MRD soll 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)		EK

7.6.2. Diagnostische Verfahren**7.6.2.1. CT - Anforderungen an die Durchführung**

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.44	Ein konventioneller Röntgen-Skelettstatus sollte zugunsten einer Ganzkörper-Computertomographie verlassen werden. Die Indikation zur konventionellen Röntgenaufnahme aus klinischer Indikation (z.B. Schmerzen, Frakturen) bleibt hiervon unberührt.		EK

7.6.2.1.1. Befundung und Interpretation

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.45	Bei der CT bei Plasmazellerkrankungen sollten folgende Befunde erhoben werden: 1. Das Vorliegen oder Fehlen umschriebener, myelomtypischer knöcherner Destruktionen 2. Dichte in den Markräumen der langen Röhrenknochen 3. Frakturen 4. Infiltration oder Kompression benachbarter Strukturen 5. Hinweis auf extramedulären Befall		EK

7.6.2.2. MRT - Anforderungen an die Durchführung

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.46	Die MRT bei Plasmazellerkrankungen sollte 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.		EK
7.47	Die diffusionsgewichtete MRT bei Plasmazellerkrankungen sollte den gleichen Bereich abdecken wie die MRT in T1- und T2-Wichtung.		EK
7.48	Bei der diffusionsgewichteten MRT bei Plasmazellerkrankungen kann der abgedeckte Bereich auf Kopf, Arme und Körperstamm begrenzt werden, wenn dies aus Zeitgründen erforderlich ist.		EK

7.6.2.2.1. Befundung und Interpretation

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.49	Bei der MRT bei Plasmazellerkrankungen sollten folgende Befunde erhoben werden: 1. Signalintensität in den Markräumen des gesamten erfassten Skeletts 2. Das Vorliegen oder Fehlen umschriebener, myelomtypischer Herde im Knochenmark und in den Weichteilen 3. Frakturen 4. Infiltration oder Kompression benachbarter Strukturen 5. Hinweis auf extramedulären Befall		EK

7.6.2.3. PET/CT - Anforderungen an die Durchführung

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.50	<p>Bei der PET-CT bei Plasmazellerkrankungen sollte die CT mit ausreichendem Röhrenstrom durchgeführt werden, um diagnostisch aussagekräftige CT-Bilder 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><small>*CAVE: Die PET-Untersuchung ist nicht Gegenstand des Leistungskatalogs der gesetzlichen Krankenversicherung (Kostenübernahme nicht gesichert)</small></p>		EK

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.

7.6.3. Empfehlungen zur Befundung einer Ganzkörperbildgebung

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
7.52	<p>Zudem sollten beim Therapiemonitoring spezifiziert und klassifiziert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ansprechen („Response“)* <ol style="list-style-type: none"> a. Normalisierung des Signals (MRT), der Dichte (CT) oder des FDG-Uptakes (PET/CT)** in vormals betroffenen Regionen des Knochenmarks b. Abnahme von Anzahl und/oder Größe fokaler Läsionen c. Auflösung vormals diffus infiltrierten Knochenmarks in fokale Läsionen bei insgesamt vermindertem Gesamtvolumen oder völliges Verschwinden des diffusen Befalls d. Abnahme von Anzahl und/oder Größe und/oder des FDG-Uptakes extramedullärer Manifestationen e. Änderung der Gewebeeigenschaften innerhalb einer Osteolyse*: <p>CT: Dichteabnahme bis hin zu fettäquivalenten Dichtewerten oder Auftreten eines fettäquivalenten Randsaums (Halo-Zeichen)</p> <p>MRT: Fettäquivalente Signaleigenschaften in T1- und T2-Wichtung oder starke Zunahme der T2-Signalintensität</p> <p>FDG-PET/CT: Abnahme des FDG-Uptakes</p> 2. Keine Veränderung (“No change”) 3. Progression (“Progression”) <ol style="list-style-type: none"> a. Zunehmende Abweichung des Signals (MRT), der Dichte (CT) oder des FDG-Uptakes (PET/CT) vom Normalen im Knochenmark b. Zunahme von Anzahl und/oder Größe und/oder des FDG-Uptakes fokaler Läsionen c. Fusion vormals fokaler Läsionen zu diffus infiltriertem Knochenmark bei insgesamt ansteigender Tumormasse d. Zunahme von Anzahl und/oder Größe extramedullärer Manifestationen und/oder Zunahme deren FDG-Uptakes e. Änderung der Gewebeeigenschaften innerhalb einer Osteolyse*: <p>CT: Dichtezunahme bis hin zu muskeläquivalenten Dichtewerten</p> <p>MRT: Muskeläquivalente Signaleigenschaften in T1- und T2-Wichtung</p> <p>FDG-PET/CT: Zunahme des FDG-Uptakes</p> <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>	EK	

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
8.1	Die Einteilung des Therapieansprechens soll nach den jeweils gültigen Kriterien (Tabelle 8) der International Myeloma Working Group erfolgen.		EK
8.2	Für die Einteilung des Therapieansprechens bei hyposekretorischem Myelom soll der freie Leichtkettentest herangezogen werden.		EK
8.3	Die Einteilung des Therapieansprechens bei asekretorischem Myeloma soll 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)		EK
8.4	Die Festlegung eines spezifischen Remissionsstatus soll durch eine Wiederholung der relevanten Untersuchungen bestätigt werden.		EK

Tabelle 8: 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 (κ/λ 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 ≥ 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.	

8.1. Kriterien bei Wiederauftreten bzw. Zunahme der Erkrankungsaktivität

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
8.5	Die Feststellung eines Rezidives/Progresses der Erkrankung <i>soll</i> nach den Kriterien der International Myeloma Working Group erfolgen:		EK

Tabelle 9: Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß den IMWG Kriterien 2016

Progrediente Erkrankung (Rezidiv / Progress)	<p>Krankheitsprogress erfordert eines oder mehrere der folgenden Kriterien:</p> <p>Zunahme des M-Proteins in Urin oder Serum (M-Gradient) von $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir, zumindest aber absoluter Anstieg des Serum-M-Proteins um ≥ 5 g/l und/oder absoluter Anstieg der Leichtketten-Ausscheidung um ≥ 200 mg/Tag. Wenn der Ausgangswert der M-Proteins im Serum ≥ 50 g/l beträgt, reicht eine Zunahme um ≥ 10 g/l zur Einstufung als Progress</p> <p>für Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: $\geq 25\%$ Zunahme der Differenz von „betroffener“ und „nicht betroffener“ FLC, zumindest aber absoluter Anstieg > 100 mg/l</p> <p>Zunahme des Anteils der Plasmazellen im Knochenmark $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir, absoluter Anstieg um $\geq 10\%$ (nur asekretorische Verläufe)</p> <p>Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen oder Größenzunahme der bereits vorhandenen Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen</p> <p>$\geq 50\%$ Zunahme im Vergleich zum Nadir der Summe der orthogonalen Durchmesser von > 1 Läsion oder $\geq 50\%$ Zunahme des längsten Durchmessers einer vorhandenen Läsion > 1 cm in der kurzen Achse</p> <p>$\geq 50\%$ Zunahme zirkulierender Plasmazellen (mindestens 200 Zellen/ μL), falls dies die einzig messbare Größe ist</p>
--	--

8.2. Konsequenzen aus einer Zunahme der Krankheitsaktivität

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
8.6	Die Indikation zur erneuten Therapieeinleitung oder -umstellung soll nach den jeweils gültigen Kriterien der International Myeloma Working Group erfolgen.		EK
8.7	Eine erneute Therapieeinleitung bzw. eine Therapienumstellung soll 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.		EK
8.8	Eine erneute Therapieeinleitung bzw. eine Therapienumstellung sollte frühzeitig erfolgen im Falle einer Krankheitsprogress innerhalb von 12 Monaten nach erfolgter Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation sowie bei vorbekanntem Hochrisikostatus.		EK

8.3. Konsequenzen aus dem Therapieansprechen auf die jeweilige Therapie

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
8.9	Eine Therapienumstellung bei Erreichen einer lediglich stabilen Erkrankung unter Therapie sollte erwogen werden.		EK

9. Verlaufsdagnostik

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
9.1	Neben einer Anamnese und körperlichen Untersuchung sollen 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.		EK
9.2	Bei serologisch messbaren Myelomen sollten bildgebende Verfahren in der Verlaufsdagnostik nur bei serologischem oder klinischem Hinweis auf Progress eingesetzt werden.		EK
9.3	Bei Patienten mit asekretorischer oder hyposekretorischer Erkrankung können PET/CT und/oder MRT einen Beitrag zur Remissionsbestimmung leisten.		EK

9.2. Stellenwert der MRD-Bestimmung

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
9.4	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.		ST
9.5	Bisher liegen keine prospektiven, randomisierten Studien zur Evaluation des MRD-Status als Grundlage für therapeutische Entscheidungen vor (MRD-guided treatment).		EK
9.6	Die routinemäßige Bestimmung des MRD-Status kann nicht 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.	0	[118]; [120]

9.3. Molekulare Messmethoden zur MRD-Bestimmung

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
9.7	Die MRD-Bestimmung sollte an Knochenmarkaspiraten erfolgen. *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.		EK

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 PET/CT ist 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

10.1. Diagnostische Maßnahmen in der Rezidivdiagnostik

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
10.1	Bei Verdacht auf Rezidiv der Erkrankung sollten die gleichen Untersuchungen wiederholt werden, die bei der Primärdiagnose informativ waren.		EK
10.2	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 potentielle zielgerichtete Therapien einsetzen zu können.		EK

10.2. Bildgebende Verfahren in der Rezidivdiagnostik

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
10.3	Zum Ausschluss neuer oder progredienter Osteolysen soll bei Verdacht auf eine rezidierte Erkrankung eine Ganzkörper-CT Untersuchung durchgeführt werden.		EK

11. Alter und Komorbidität

11.1. Alter

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
11.1	Bei allen Patienten mit einem multiplen Myelom soll statt dem kalendarischen das biologische Lebensalter (unter Berücksichtigung beispielsweise der Faktoren Allgemeinzustand, Komorbidität, funktioneller Status, soziale Einbindung) zur Therapieentscheidung herangezogen werden.		EK

11.2. Komorbidität

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
11.2	Ob Komorbiditäten myelombedingt oder myelomunabhängig sind, kann im Hinblick auf die Intensität und Art der auszuwählenden Myelomtherapie von Bedeutung sein.		EK
11.3	Bei allen Patienten mit einem multiplen Myelom sollte zum Zeitpunkt der Diagnose und vor Beginn einer Therapie die vorhandene Komorbidität möglichst lückenlos erfasst werden.		EK
11.4	Bei älteren Patienten mit Initial- oder Rezidivdiagnose eines therapiepflichtigen multiplen Myeloms sollte die individuelle Vulnerabilität mit einem myelomspezifisch validierten Score beziffert und das Ergebnis bei der Planung der Myelombehandlung berücksichtigt werden.		EK
11.5	Bei betagten und hochbetagten Patienten mit einem therapiepflichtigen multiplen Myelom sollte 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.		EK

Tabelle 10: Aufbau myelomspezifischer Komorbiditätsindizes

Komorbiditäts-Score	Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI)	International Myeloma Working Group Frailty Index (IMWG-FI)
Risikoparameter	eGFR Lungenfunktion Karnofsky Performance Status Gebrechlichkeit Alter Ggf. +/- Zytogenetik	Basale Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) Instrumentelle ADL (IADL) Charlson Comorbidity Index (CCI) Alter
Homepage	www.myelomacomorbidityindex.org	www.myelomafrailtyscorecalculator.net

12. Komplikationen

12.1. Stellenwert der Nephrologie / Nierenbiopsie

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
12.1	<p>Bei jedem Patienten mit multiplen Myelom soll 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 multiplen Myelom und ist nicht beeinflusst durch die Leichtketten-Ausscheidung im Urin (Kidney International Supplements 2013).</p>		EK
12.2	<p>Bei Verdacht auf eine Nierenbeteiligung* soll 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), renal-tubuläre 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>		EK
12.3	<p>Eine Nierenbiopsie zur Klassifikation der Form der renalen Beteiligung und Abgrenzung gegenüber anderen Nierenerkrankungen sollte 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 abgelagern 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>		EK
12.4	<p>Bei einer monoklonalen Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) oder eines Smouldering Myeloma sollte 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 abgelagern 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</p>		EK

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
	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).		
12.5	Eine nephrologische Konsultation mit der Frage zur Indikationsstellung einer Nierenbiopsie sollte erfolgen, falls im Verlauf der medikamentösen Therapie* (mit hämatologischen Therapieansprechen) eine Nierenfunktionsverschlechterung# eintritt.		EK

12.1.1. Allgemeine Empfehlungen zum Patientenmanagement bei renaler Beteiligung

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
12.6	Eine AL-Amyloidose oder Light Chain Deposition Disease soll zur Einleitung einer Therapie führen.		EK
12.7	Bei Erstdiagnose eines multiplen Myeloms durch Nierenbeteiligung* soll eine fachonkologische Vorstellung mit entsprechendem Staging erfolgen. * Häufig (20-50%) gibt die renale Manifestation des multiplen Myeloms Anlass zur Erstdiagnose.		EK
12.8	Bei Diagnose einer Leichtketten Cast Nephropathie sollte die Erstlinientherapie bevorzugt Proteasom-Inhibitoren* in Kombination mit Dexamethason enthalten. * Proteasom-Inhibitoren zeigen bei Ansprechen eine rasche Leichtkettenreduktion [186], [185] – Zitate in Langversion.		EK

12.1.2. Besondere Aspekte bei Patienten mit Cast Nephropathie

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
12.9	Die Therapie der Cast Nephropathie* soll eine rasche Antimyelom-Therapie, ein konsequentes Volumenmanagement und, falls erforderlich bei akutem Nierenversagen, die Dialysetherapie beinhalten. * histologisch gesichert oder mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit		EK
12.10	Bei Patienten mit akuter Nierenschädigung im Rahmen einer Cast Nephropathie sollte eine Diurese von >3 L/d mittels kristalloidem Volumenersatz angestrebt werden, wenn dafür keine Kontraindikationen vorliegen und keine Oligo-Anurie besteht.		EK
12.11	Eine Hyperkalzämie-induzierte Hypovolämie soll korrigiert werden.		EK
12.12	Schleifendiuretika sollten nicht zur Steigerung der Diurese eingesetzt werden, sondern auf die Behandlung einer Hypervolämie beschränkt bleiben.		EK
12.13	Eine Dialysebehandlung mittels high cut-off Dialysemembranen ausschließlich zum Zweck der Reduktion der Serum-Leichtkettenlast soll nicht erfolgen.		EK
12.14	Eine Plasmaaustauschbehandlung* zur Reduktion der Serum-Leichtkettenlast soll bei Cast Nephropathie nicht erfolgen. * Für eine Immunadsorption gibt es aktuell keine Indikationen beim multiplen Myelom.		EK

12.1.3. Besondere Aspekte bei Patienten mit AL-Amyloidose

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
12.15	Bei Patienten mit AL-Amyloidose* sollte eine komplette hämatologische Remission mit Normalisierung der Leichtketten angestrebt werden. * histologisch gesichert		EK
12.16	Die Nierenfunktion sollte 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.		EK
12.17	Bei terminaler Niereninsuffizienz stehen als Nierenersatzverfahren die Hämodialyse und die Peritonealdialyse zur Verfügung.		EK

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

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 m² 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 ²) 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 3: Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category Tafel 1 (2013)

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 hochselektionieren 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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
12.18	Bei spinaler Kompression soll - 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.	A	[221]; [222]; [223]
12.19	Bei pathologischen Frakturen oder drohender Fraktur gewichtstragender Skelettanteile sollte primär eine stabilisierende chirurgische Intervention erwogen werden. Dieser sollte sich - unter Berücksichtigung der systemischen Therapie - eine Radiotherapie der betroffenen Skelettanteile anschließen.	B	[224]; [225]
12.20	Eine lokale Radiotherapie mit dem Ziel der Analgesie kann in Fraktionierungen von 1 x 8Gy, 5 x 4Gy, 10 x 3Gy 15 x 2,5Gy oder 20 x 2 Gy appliziert werden.	0	[223]; [226]; [227]; [228]; [229]; [230]; [231]
12.21	Das Bestrahlungsvolumen zur Symptomkontrolle sollte zur Schonung der Knochenmarksreserve möglichst klein gehalten werden.		EK

13. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

13.1. Indikation zur Therapie

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
SLiM-CRAB-Kriterien			
13.1	<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"> 1. erhöhter Serum Kalzium Spiegel (Calcium): >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes oder >2,75 mmol/l 2. Niereninsuffizienz (Renal): Kreatinin-Clearance < 40ml/min oder Serum-Kreatinin-Wert >2,0 mg/dl 3. Anämie (Anemia): Hb-Wert >2,0 g/dl unterhalb des unteren Normwertes oder <10 g/dl 4. Skelettkomplikationen (Bone): Osteolyse(n) 5. Klonale Plasmazellen im Knochenmark ≥ 60% (Sixty) 6. Freie Leichtketten-Ratio (betroffen/ nicht-betroffen) ≥100 (Light Chains) und Absolutwert > 100mg/l* 7. > 1 fokale Läsion (> 5mm) in der Ganzkörper-MRT-Bildgebung (Siehe auch Empfehlung 13.1.) 		ST
13.2	Bei abweichenden Ergebnissen zwischen Histologie und Zytologie soll der höhere Wert zur Bewertung des Ausmaßes der Knochenmarkinfiltration verwendet werden.		EK
13.3	Bei alleiniger Therapieindikation aufgrund einer Leichtkettenratio > 100 oder > 1 fokalen Läsion im MRT kann vor Therapiebeginn eine Kontrolle zur Einschätzung der Dynamik abgewartet werden.		EK
13.4	In Einzelfällen kann eine Therapie auch aufgrund von tumorassoziierten Symptomen, die nicht in den SLiM-CRAB-Kriterien enthalten sind, begonnen werden.		EK
POEMS-Syndrom			
13.5	Beim POEMS Syndrom mit bis zu 3 isolierten Läsionen soll eine lokale Bestrahlung erfolgen.		EK
13.6	Bei POEMS mit disseminiertem Befall sollte die Behandlung analog zu der des Multiplen Myeloms erfolgen.		EK

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
13.7	Bei Verdacht auf eine Monoklonale Gammopathie klinischer Signifikanz sollte eine Biopsie des befallenen Organs zur Sicherung der Diagnose erfolgen.		EK
13.8	Eine Monoklonale Gammopathie Renaler Signifikanz sollte behandelt werden.		EK

13.2. Auswahl der Therapieintensität

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
13.9	Alle Patienten, die potenziell für eine autologe Transplantation in Frage kommen, sollten in einem Transplantationszentrum zur Prüfung der Transplantationsfähigkeit vorgestellt werden.	B	[266]
13.10	Fitte Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, insbesondere ohne kardiopulmonale Begleiterkrankungen sollten eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer Hochdosistherapie erhalten.		EK
13.11	Chronologisches Alter und Nierenfunktion sollten nicht allein die Transplantationsfähigkeit entscheiden.	B	[274]; [275]; [276]; [277]; [278]; [279]
13.12	Im Alter > 70 Jahre sollte 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		EK
13.13	Die Transplantationsfähigkeit soll nicht nur bei Erstdiagnose, sondern erneut nach 2-3 Zyklen Therapie beurteilt werden.		EK
13.14	Unterstützend sollte ein Komorbiditätsindex wie der R-MCI oder IMWG-FI verwendet werden.		EK

13.3. Indikation zur Strahlentherapie

13.3.1. Behandlung solitärer Plasmozytome

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
13.15	Bei einem solitären Plasmozytom soll eine lokale Bestrahlung durchgeführt werden.		EK
13.16	Die Radiotherapie sollte die Tumorregion mit einem Sicherheitssaum von mindestens 2,0 cm umfassen.		EK

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
13.17	Im Falle eines Befalls der Wirbelsäule sollte der befallene Wirbelkörper unter Einschluss des darüber und darunter gelegenen nicht befallenen Wirbelkörpers bestrahlt werden.		EK
13.18	Vor Beginn einer Strahlentherapie eines solitären Plasmozytoms soll ein multiples Myelom ausgeschlossen werden, um die Gefahr einer Fehlbehandlung mit entsprechend schlechtem Outcome zu vermeiden.		EK
13.19	Für die Therapie des solitären Plasmozytoms sollte eine Dosis zwischen 40 - 50 Gy appliziert werden.	B	[108]; [301]; [302]; [303]; [304]; [305]; [306]; [307]; [308]; [309]; [310]; [311]; [312]; [294]; [313]
13.20	Eine Behandlung mit einer geringeren Dosis als 40 Gy soll wegen der deutlich geringeren lokalen Kontrollrate nicht durchgeführt werden.	A	[302]; [305]; [306]; [311]; [312]; [313]; [296]
13.21	Wenn initial eine Operation durchgeführt wurde, sollte eine Nachbestrahlung erfolgen.		EK

13.3.2. Multipler Befall

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
13.22	Eine Strahlentherapie sollte in folgenden Fällen zur Anwendung kommen: <ul style="list-style-type: none"> Zur Behandlung osteolytischer Knochenläsionen zur Verhinderung von lokalen Komplikationen, z.B. Frakturen etc. Therapie unkontrollierbarer Schmerzen aufgrund ossärer oder nicht-ossärer Befallslokalisationen 		EK
13-23	Eine Radiotherapie kann simultan zu einer systemischen (Erhaltungs-)Therapie appliziert werden. Der simultane Einsatz einer Radiotherapie soll in enger Abstimmung mit dem internistischen Onkologen erfolgen.		EK
13.24	Aufgrund der zu erwartenden Einschränkung der Knochenmarksreserve soll das Radiotherapievolumen so gering wie möglich gewählt werden.	A	[315]; [316]

13.4. Therapiefortführung nach Erreichen eines Ansprechens

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
13.25	Die Stammzellsammlung sollte nach 4 bis 6 Zyklen Induktionstherapie erfolgen.	B	[317]; [318]; [319]
13.26	Die Hochdosis soll mit Melphalan 200 mg/m ² KOF erfolgen.	EK	
13.27	Abhängig von Komorbidität, Alter und Allgemeinzustand des Patienten kann eine Dosisreduktion auf 140 mg/m ² erfolgen.	EK	
13.28	Die Hochdosistherapie sollte unabhängig vom Ansprechen in der Induktionstherapie erfolgen.	B	[338]; [318]; [339]; [340]; [113]
13.29	Patienten, die unter Induktionstherapie progredient sind, kann, sofern zeitlich und unter Berücksichtigung der Endorganschädigung vertretbar, ebenfalls eine Hochdosistherapie angeboten werden.	EK	
13.30	Hochrisikopatienten (Hochrisikozytogenetik oder Stadium R-ISS III) kann eine Tandemtransplantation angeboten werden.	B	[270]; [343]
13.31	Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie keine fast komplette Remission, aber eine Verbesserung des Ansprechens erreicht haben, kann eine Tandemtransplantation angeboten werden.	B	[344]; [345]; [343]
13.32	Die zweite Transplantation sollte vor Progress und innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Transplantation erfolgen.	EK	
13.33	Nicht transplantierbare Patienten sollen eine kontinuierliche Therapie erhalten.	A	[363]; [364]; [365]; [366]; [367]
13.34	Eine allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie soll beim Multiplen Myelom nicht routinemäßig erfolgen	A	[368]; [369]; [370]; [371]; [372]; [373]
13.35	Jungen Patienten mit Hochrisikomyelom (Hochrisikozytogenetik oder Plasmazelleukämie) kann als Teil der Erstlinientherapie eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.	EK	
13.36	Die allogene Stammzelltransplantation sollte im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.	EK	

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
13.37	Die allogene Stammzelltransplantation sollte als Tandem auto/allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden.		EK

13.5. Induktionstherapie

<u>Nr.</u>	<u>Empfehlung</u>	<u>EG</u>	<u>Quellen</u>
13.38	Allen Patienten soll die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.	EK	
13.39	Patienten, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, sollen eine Induktionstherapie im Rahmen eines Hochdosiskonzepts erhalten.	A	[383]; [384]; [271]; [272]
13.40	Bei Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie nicht ausgeschlossen ist, soll Melphalan in der Induktionstherapie vermieden werden.		EK
13.41	Eine langfristige Induktionstherapie vor Stammzellsammlung, (> 4-6 Zyklen) soll ebenfalls vermieden werden, insbesondere wenn diese Lenalidomid oder andere immunmodulierende Substanzen enthält		EK
13.42	Die Induktionstherapie vor geplanter autologer Stammzelltransplantation soll einen Proteasominhibitor enthalten. Bortezomib ist arzneimittelrechtlich zugelassen in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) (Stand 09/2021).	A	[393]; [394]; [395]; [396]
13.43	Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, die potentiell transplantationsfähig sind, sollen als Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination erhalten.	A	[402]; [403]; [404]; [405]; [358]
13.44	Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden.	A	[364]; [366]

Tabelle 11: Medikamentenübersicht Erstlinie

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Immunmodulatoren (IMiDs)				
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		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		transplantierbare Pat.		
	Melphalan/Prednison (RMP)	Unbehandeltes MM, nicht transplantierbare Pat.		
	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		
Pomalidomid (P)	Bortezomib/Dexamethason (PVd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Panzytopenie, Thromboembolie, Pneumonie, Dyspnoe, Hypokaliämie,	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm,
	Dexamethason (Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Hyperglykämie, Risiko sekundärer Primärmalignome	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Isatuximab/Dexamethason (Isa-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Elotuzumab/Dexamethason (Elo-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
Proteasom-inhibitoren				
Bortezomib (V)	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		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	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. 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		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		MM, für eine ASCT geeignet		
	Daratumumab /Dexamethason (Dara-Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Panobinostat/Dexamethason (PAN-Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
Carfilzomib (K)	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Kd oder KdD)	keine Zulassung in der Erstlinie	Hämatologische Toxizität, Thromboembolie, Hypertonie, Herzerkrankung, Fatigue Herpes Zoster Reaktivierung, Niereninsuffizienz, selten Herzschäden, selten Polyneuropathie	Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe Thromboseprophylaxe empfohlen
	Lenalidomid/Dexamethason (KRd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Dexamethason (Kd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Isatuximab/Dexamethason (Isa-Kd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
Ixazomib (Ixa)	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
Antikörper				

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Daratumumab (Dara) i.v.	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		
	Bortezomib/Dexamethason (Dara-Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
	Monotherapie	keine Zulassung in der Erstlinie		
Daratumumab (Dara) s.c.	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.

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Isatuximab (Isa)	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		
Elotuzumab (Elo)	Lenalidomid/Dexamethason (Elo-Rd)	keine Zulassung in der Erstlinie	Infusionsbedingte Reaktionen, Durchfall, Herpes-zoster-Infektionen, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie, Thromboembolie, Lebertoxizität	Thromboseprophylaxe
	Pomalidomid/Dexamethason (Elo-Pd)	keine Zulassung in der Erstlinie		
Weitere Substanzen				
HDAC-Inhibitor				
Panobinostat	Bortezomib/Dexamethason (PAN-Vd)	keine Zulassung in der Erstlinie	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	keine Zulassung in der Erstlinie	Pneumonie, Panzytopenie, Augen- bzw. Hornhauterkrankungen, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Fatigue, Infusionsbedingte Reaktionen	Ophthalmologische Untersuchungen, Tränenersatz
XPO1-Inhibitor				
Selinexor	Dexamethason	Von EMA noch nicht für Erstlinie zugelassen	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Stoffwechselstörungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz, Müdigkeit, Fieber	Noch keine deutsche Fachinformation verfügbar
CAR-T				
Idecabtagen vicleucel		keine Zulassung in der Erstlinie	Infektionsanfälligkeit, Panzytopenie, Zytokin- Freisetzungssyndrom, Hypogammaglobulinämie, Stoffwechselstörungen, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Husten,	Breithaltung von Tocilizumab und Notfallausrüstung für Zytokin- Freisetzungssyndrom

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
			Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Arthralgie, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Ödem, Schüttelfrost	
Zytostatika (alphabet.)				
Bendamustin	Prednison	Primärtherapie MM (Stadium II nach Durie-Salmon mit Progression oder Stadium III), Pat. > 65 Jahre und nicht für eine ASCT geeignet und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist	Myelosuppression, Infektionen, Übelkeit, Herzfunktionsstörung, Hautreaktionen, Tumorlysesyndrom	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
Cyclophosphamid (C)	(Prednison)	keine Zulassung in der Erstlinie	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression, Zystitisprophylaxe erforderlich	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
	Bortezomib/Dexamethason (VCD)	Induktionstherapie, neu diagnostiziertes MM,		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		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.	(Hydrisierung+Mesna bei Dosen >400mg/m ² /d), Mukositis, Alopezie	Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), Teil A, XXXIII.
Doxorubicin		keine Zulassung in der Erstlinie	Kardiotoxizität (maximale kummulative Dosis 400-550mg/m ²), Myelosuppression, Paravasatrisiko	
Doxorubicin pegyliert liposomal	Bortezomib	keine Zulassung in der Erstlinie	Kardiomyopathie, Myelosuppression, Infusionsreaktionen, Hand-Fuß-Syndrom, GI-Toxizität	
Melphalan	in Kombination mit Prednison/Prednisolon oder anderen Myelomtherapeutika oder als	Multiples Myelom (Plasmozytom); s. Fachinformation	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression, Paravasatrisiko,	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Hochdosis-Monotherapie zur Konditionierung vor ASCT		Harnstoff ↑, Mukositis, Alopezie	
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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
13.45	Allen Patienten soll nach HD und ASCT eine Erhaltungstherapie angeboten werden.	A	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271]
13.46	Als Erhaltungstherapie soll bei Standardrisikopatienten Lenalidomid gegeben werden.	A	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271]
13.47	Patienten mit initialem Kreatinin > 2mg/dl und/oder del 17p13 kann als Alternative zu Lenalidomid eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib angeboten werden *CAVE: nicht zugelassen	0	[431]; [435]; [436]; [437]; [438]
13.48	Die Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation sollte spätestens 3 Monate nach hämatologischer Rekonstitution begonnen werden.		EK
13.49	Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie soll mindestens 2 Jahre und sollte bis zum Progress fortgeführt werden.	A	[440]; [441]; [442]; [443]

14. Wahl der Rezidivtherapie

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
14.2	Patienten mit biochemischem Myelom-Rezidiv und Hochrisiko-Zytogenetik, frühem Rezidiv nach der initialen Therapie und/oder schnellem Anstieg der Myelom-Parameter sollten frühzeitig therapiert werden.		EK
14.3	Asymptomatische Patienten mit langsamem biochemischem Progress können engmaschig verlaufskontrolliert werden.		EK
14.4	Die Therapie im Rezidiv sollte, in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.	B	[450]; [146]; [451]

14.1. Definition

14.1.1. Definition Rezidiv

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
14.1	Alle Patienten mit symptomatischem Myelom-Rezidiv sollen zeitnah therapiert werden.	A	[445]; [446]; [447]; [448]; [449]
14.2	Patienten mit biochemischem Myelom-Rezidiv und Hochrisiko-Zytogenetik, frühem Rezidiv nach der initialen Therapie und/oder schnellem Anstieg der Myelom-Parameter sollten frühzeitig therapiert werden.		EK
14.3	Asymptomatische Patienten mit langsamem biochemischem Progress können engmaschig verlaufskontrolliert werden.		EK
14.4	Die Therapie im Rezidiv sollte, in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.	B	[450]; [146]; [451]

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
14.5	Allen Patienten soll eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.	EK	
14.6	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid soll bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.	A	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449]
14.7	Eine autologe Stammzelltransplantation sollte allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.	B	[475]
14.8	Eine autologe Re-Transplantation kann erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.	0	[476]; [279]; [477]; [478]; [137]; [479]; [480]
14.9	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, kann eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.	0	[375]; [373]; [478]

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
14.10	Wenn möglich, sollte eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen einer klinische Studien erfolgen.	B	[375] ; [373] ; [478]
14.11	Patienten, bei denen eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt werden soll und bei denen kein verwandter Spender verfügbar ist, können auch von nicht verwandten HLA-kompatiblen Fremdspendern transplantiert werden.	0	[492] ; [493]

Tabelle 12: Medikamentenübersicht Rezidivtherapie

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Immunmodulatoren (IMiDs)				
Thalidomid (T)	Melphalan/Prednison (MPT)	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Polyneuropathie,	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	Fatigue, Diarrhoen, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen,	
	Daratumumab/ Bortezomib/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv	Tremor, Hautreaktionen, Somnolenz, Konstipation, periphere Ödeme, Risiko sekundärer Primärmalignome	
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, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	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		
	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 Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren

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		
	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		
	Dexamethason (VD)	keine Zulassung im Rezidiv		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	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 Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Carfilzomib (K)	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Kd oder KdD)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Thromboembolie, Hypertonie, Herzerkrankung, Fatigue Herpes Zoster Reaktivierung, Niereninsuffizienz, selten Herzschäden, selten Polyneuropathie	Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe Thromboseprophylaxe empfohlen
	Lenalidomid/ Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	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
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,	lange Infusionszeit Standarddiagnostik vor Bluttransfusionen kann behindert und verzögert werden
	Bortezomib, Melphalan,	keine Zulassung im Rezidiv		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (Dara-VMP)		Fieber, Rückenschmerzen, Panzytopenie	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
	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 Vortherapien, 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 Krankheitspro-gression 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, Herzfunktionssörung, 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 (Hydrierung+Mesna bei Dosen >400mg/m ² /d), Mukositis, Alopezie	
Doxorubicin		fortgeschrittenes MM	Kardiotoxizität (maximale kummulative Dosis 400- 550mg/m ²), 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

14.4. Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
14.12	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.		EK
14.13	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.		EK
14.14	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf sollte geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.		EK
14.15	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs kann gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden		EK

15. Supportivtherapie, Psychoonkologie und Palliativmedizin

15.1. Supportivtherapie

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/>).

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.1	Bei Patienten mit Multiple Myelom unter RANKL- Inhibitor- Therapie ohne Hyperkalzämie soll gleichzeitig eine Therapie mit Vitamin D und Calcium durchgeführt werden.		EK
15.2	Bei Patienten mit Multiple Myelom unter Bisphosphonat Therapie ohne Hyperkalzämie kann eine gleichzeitige Therapie mit Vitamin D und Calcium durchgeführt werden.		EK
15.3	Bei Patienten mit Multiple Myelom und Osteolysen sollen Bisphosphonate oder RANK-L Inhibitoren zur Prophylaxe skelettaler Ereignisse angewandt werden.	A	[520]
15.4	Bei Patienten ohne Osteolysen, einem solitären Plasmozytom oder einem Smoldering Myeloma sollte kein Bisphosphonat oder RANK-L Inhibitor gegeben werden.		EK

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.5	Bei Patienten mit Multiplem Myelom und einer Osteopenie oder Osteoporose ohne Nachweis von Osteolysen kann ein in dieser Indikation zugelassenes Bisphosphonatpräparat in der für diese Indikation empfohlene Dosierung eingesetzt werden.		EK
15.6	Bei Patienten mit Multiplem Myelom ohne Osteolysen sollen RANKL-Inhibitoren nicht angewandt werden.		EK
15.7	Eine zeitlich unbeschränkte Gabe eines Bisphosphonates beim Multiplen Myelom sollte nicht erfolgen.		EK

15.1.2. Infektionsprophylaxe

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.8	Eine Impfung gegen Streptococcus pneumoniae und Influenza soll bei Patienten mit Multiplem Myelom zusätzlich zu den Standardimpfungen (für chronisch kranke Menschen) erfolgen.		EK
15.9	Eine antiinfektiöse Prophylaxe soll abhängig von der durchgeführten Therapie, den individuellen sowie krankheits- und therapeieassoziierten Risikofaktoren erfolgen.		EK
15.10	Eine Immunglobulinsubstitution sollte bei Patienten mit Multiplem Myelom mit Hyogammaglobuinämie und rezidivierenden Infekten erfolgen. *CAVE: Zulassung nur bei bestimmten Indikationen	B	[549]

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.

15.1.3. Thromboembolieprophylaxe

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.11	Bei Patienten mit multiplem Myelom, welche eine Therapie mit Thalidomid, Lenalidomid, oder Pomalidomid in Kombination mit Chemotherapie und/oder Dexamethason erhalten soll bei niedrigem Risiko eine Thromboseprophylaxe mit ASS, bei hohem Risiko mit niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Risikofaktoren siehe Tabelle "Risikofaktoren und Biomarker für Tumorassoziierte Thromboembolie".		EK

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 4: Risikofaktoren und Biomarker für Tumorassoziierte Thromboembolie (nach (Mandalà, Falanga et al. 2011))

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 $< 8\text{g/dl}$ [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)

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.12	Bei Lenalodomid-induzierter Diarrhoe kann ein Gallensäurebinder eingesetzt werden.		EK

15.2. Schmerztherapie (unabhängig vom Krankheitsstadium)

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.13	Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom unabhängig des Krankheitsstadiums und mit Schmerzen soll eine wirksame und leitliniengerechte Schmerztherapie durchgeführt werden. Verweis auf Kapitel „Tumorschmerz“ der S3-Leitlinie Palliativmedizin.		EK
15.14	Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom sollten unabhängig des Krankheitsstadiums NSAR wegen potenzieller Nierenschädigung nicht eingesetzt werden.		EK

15.3. Psychoonkologie

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.15	Bei Patienten mit einem Multiplen Myelom und deren Angehörigen soll die psychoonkologische Versorgung ambulant wie auch stationär angeboten werden, analog den Empfehlungen der S3-Leitlinie Psychoonkologie.		EK

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/II/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

15.3.1. Definition und Grundprinzipien

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.16	Jedem Patienten und Angehörigen soll von Diagnosestellung an Psychoonkologische Beratung angeboten werden.		EK

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

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.17	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten.		EK
15.18	Ein psychoonkologisches Screening sollte 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.		EK
15.19	Bei positivem Screening und/oder Patientenwunsch soll ein diagnostisches Gespräch zur Abklärung psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität erfolgen.		EK

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.

15.3.4. 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

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 Tumorbilologie 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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
15.20	Alle Patienten mit einem Multiplen Myelom sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung (z. B. durch Auslage von Flyern) haben.		EK
15.21	Alle Patienten sollen nach der Diagnose eines Multiplen Myelom eine allgemeine Palliativversorgung (APV) durch die Primärbehandler erhalten, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird. Dies beinhaltet: <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung und Behandlung von Symptomen, Problemen und Ressourcen in allen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell) • Kommunikation • Therapiezielfindung • Koordination der Versorgung • Einbeziehung von SPV, wenn indiziert 		EK
15.22	Patienten mit einem Multiplen Myelom und einer hohen Komplexität ihrer Situation soll eine spezialisierte Palliativversorgung angeboten werden.		EK

Tabelle 13: 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

15.5. Symptome, Probleme und Ressourcen

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.

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].

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 Kap. [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.

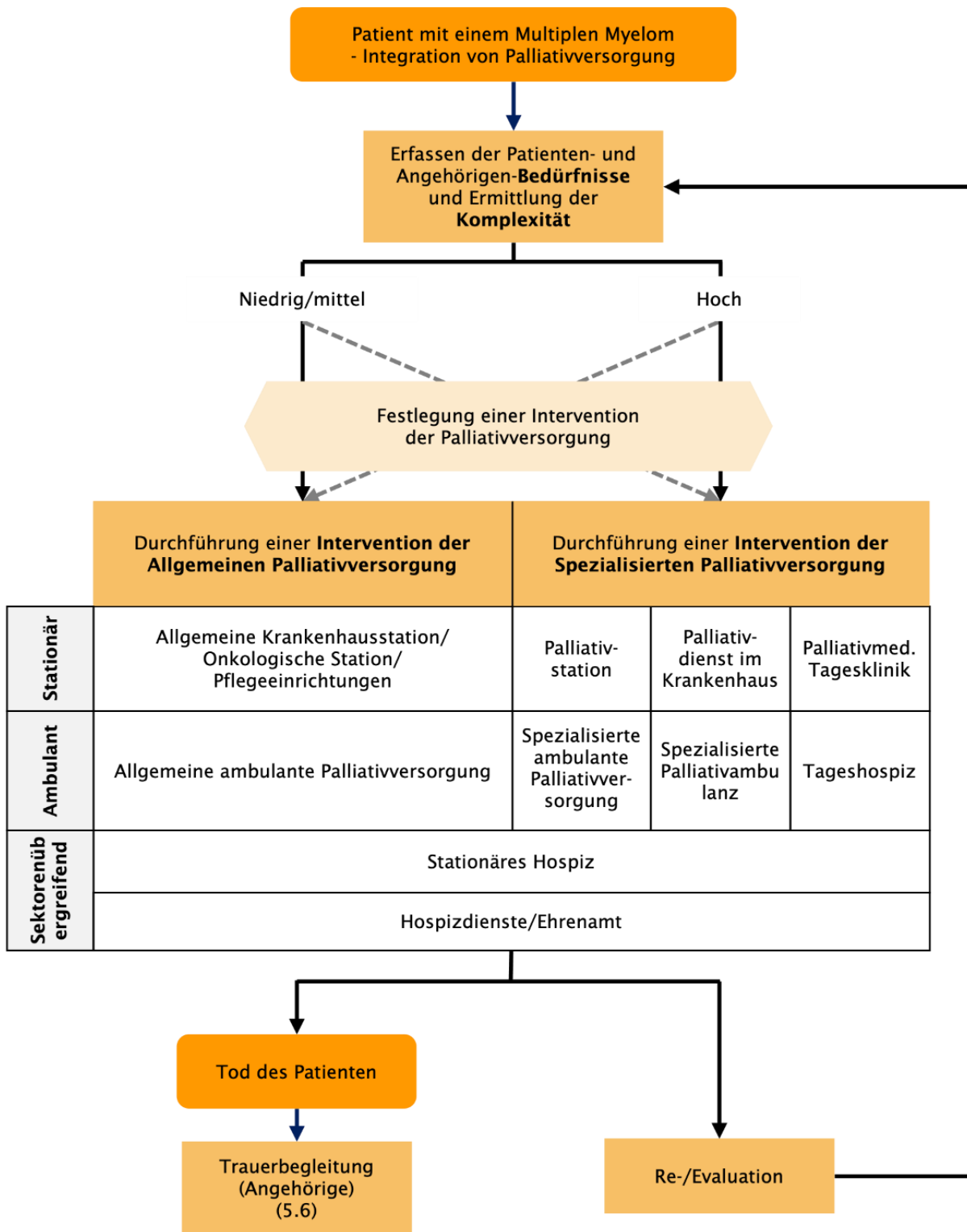


Abbildung 5: Behandlungspfad für Patienten mit einem Multiplen Myelom und ihre Angehörige

16. Rehabilitation

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
16.1	Nach Abschluss einer myelomspezifischen Therapie soll eine Anschlussrehabilitation (AHB/AR) allen rehabilitationsfähigen Patienten angeboten werden.		EK
16.2	Die medizinische Rehabilitation soll in einer onkologischen Rehabilitationsklinik mit der Zulassung für maligne Systemerkrankungen und mithilfe multimodaler Therapiekonzepte erfolgen.		EK
16.3	Bei entsprechenden Komorbiditäten (wie Dialysepflichtigkeit, ossäre Komplikationen, ...) sollte eine Rehabilitationsklinik mit zusätzlichem interdisziplinärem Schwerpunkt oder entsprechendem Kooperationspartner gewählt werden.		EK
16.4	Bei Fortbestehen von Rehabilitationsbedarf sollen die Patienten über die Möglichkeit weiterer Rehabilitationsmaßnahmen aufgeklärt werden.		EK
16.5	Ein an der individuellen Leistungsfähigkeit ausgerichtetes körperliches Training sollte den Patienten frühzeitig, ggfs. auch bereits während der Primärtherapie, angeboten werden.	B	[14]
16.6	Patienten sollten im Anschluss an eine myelomspezifische Therapie eine individualisierte Ergo- und/oder Physiotherapie erhalten.		EK
16.7	Bei peripherer Neuropathie sollten neben körperlichem Kraft- und Ausdauertraining auch Therapieansätze wie neuroperzeptives und/oder sensomotorisches Training, Balancetraining und Funktions- und physikalische Therapie eingesetzt werden.	B	[655]; [648]; [654]; [635]

17. Survivorship

17.1. Patientenbetreuung

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
17.1	Die Nachsorge asymptomatischer Patienten soll neben Anamnese und körperlicher Untersuchung eine Laboruntersuchung einschließen.		EK
17.2	<p>Labordiagnostik mit Blutbild, Immunfixationselektrophorese des Serums und Urins, Bestimmung der freien Leichtketten und Paraprotein-Messung im Serum sowie der Kreatinin- und Kalziumkonzentration soll nach Remissionsbefund erfolgen; bei stabiler, nicht-therapiebedürftiger MM-Erkrankung z.B. alle 6 Monate, bei solchen unter anti-MM-Therapie alle 3 Monate.</p> <p>Die Verlaufskontrolle soll bei Patienten unter Therapie alle 3 Monate, ohne Therapie in stabiler Situation alle 3 - 6 Monate durchgeführt werden.</p>		EK
17.3	Bei Auftreten von Toxizitäten/Nebenwirkungen nach einer tumorspezifischen Therapie sollen die Kontrollzeitpunkte individuell angepasst werden.		EK
17.4	Eine weitere Anpassung der Nachsorgeuntersuchungen sollte anhand des Remissionsstatus, der Konstellation von Prognosefaktoren und in Abstimmung mit den Patientenbedürfnissen erfolgen.		EK
17.5	Eine Kontrolle des Blutbildes, des CRP sowie der Nieren- und Leberwerte soll 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).		EK
17.6	<p>Bei allen Patienten soll im Rahmen der Nachsorge auf Impfungen, z.B. nach SOP, STIKO-Empfehlungen, geachtet und diese regelmäßig ergänzt bzw. aufgefrischt werden.</p> <p>Der Impfstatus soll nach autologer und allogener Stammzelltransplantation entsprechend der Empfehlungen der EBMT aufgefrischt werden.</p>		EK

Tabelle 14: 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	AII	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

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
17.7	Eine, z.B. jährliche Kontroll-/Routine-Untersuchung mittels Ganzkörper-CT/MRT ohne klinische Symptomatik sollte außerhalb von Studien nicht erfolgen, ebenfalls nicht eine routinemäßige Knochenmarkpunktion.		EK

17.3. Langzeitüberleben

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].

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

Nr.	Empfehlung	EG	Quellen
17.8	Alle MM-Patienten sollen auf die Wahrnehmung der angebotenen, altersentsprechenden Krebsvorsorgeuntersuchungen hingewiesen werden.		EK

18. Qualitätsindikatoren

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 15: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
QI 1: Stadieneinteilung mittels R-ISS		
<p>Zähler</p> <p>Patienten des Nenners mit Stadieneinteilung mit revised International Staging System (R-ISS)</p> <p>Nenner</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. Anhang

19.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

19.1.1. Beteiligte Organisationen und Personen

Tabelle 16: 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 Geriatrie 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)

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
	Dr. Lana Harder (20)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Prof. Dr. Markus Munder (21)
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

Beteiligte Organisationen und Personen	Mandatsträger
	<p>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 Bärtzsch (15); Dr. Stefanie Huhn (15); Prof. Dr. Michael Hundemer (15); Dr. Lukas John (15); PD Dr. 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>
<p>1: Universitätsklinikum Frankfurt am Main; 2: Universitätsklinikum Ulm Vertreter; 3: Universitätsspital Zürich; 4: Hamm Kliniken GmbH & Co. KG; 5: Klinik Niederrhein Vertreter; 6: Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg; 7: Onkozentrum 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 17: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Arbeitsgruppe 1: Ziele der Leitlinie	Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid
Arbeitsgruppe 2: Epidemiologie	Leitung: PD Dr. Börge Schmidt Angela Aldin PD Dr. Sebastian Fetscher Vanessa Piechotta
Arbeitsgruppe 3: Versorgungsstrukturen	Leitung: Dr. Walter Baumann Prof. Dr. Wolfgang Knauf
Arbeitsgruppe 4: Diagnostik, Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung	Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid 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	Leitung: Prof. Dr. med. Monika Engelhardt, PD. Dr. med. Valentin Goede Dr. Sandra Maria Dold PD Dr. med. Karin Hohloch

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Maximilian Holler Prof. Dr. Wolfgang Knauf Heike Reinhardt Dr. Sophia Scheubeck Katja Schoeller
Arbeitsgruppe 6: Komplikationen	Leitung: PD Dr. Robert Semrau 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 7: Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie	Leitung: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt 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	Leitung: Prof. Dr. med. Monika Engelhardt 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

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Veronika Riebl Prof. Dr. Ralph Wäsch
Arbeitsgruppe 9: Rehabilitation	Leitung: Dr. med. Mario Schubert PD Dr. Reiner Caspari Heinrich Recken B. A.
Arbeitsgruppe 10: Supportivtherapie, Psychoonkologie und Palliativmedizin	Leitung: Prof. Dr. Steffen Simon 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)	Leitung: Prof. Dr. med. Monika Engelhardt 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 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

19.1.2. 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.

19.1.3. 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

Durch externe Auftragnehmer:

PD Dr. Simone Wesselmann, MBA; Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

19.2. Methodische Erläuterungen

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.

19.2.1. 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 Evidenztabellen extrahiert, Unstimmigkeiten geklärt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines dritten Experten (Prof. Dr. Nicole Skoetz).

Die Resultate der Bewertung sind im Anhang in Form von Evidenztabellen 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-Systems 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 Evidenztabellen 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 18: 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.	⊕⊖⊖⊖

19.2.2. 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 1.10.2) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in [Tabelle 20](#) den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel (siehe [Tabelle 18](#)) 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 19](#)), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 19: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 20: 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.

19.2.3. 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.

19.2.4. 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 19](#).

20. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neuerkrankungs- und Sterbefälle des Multiplen Myeloms in Deutschland im zeitlichen Verlauf (Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung)	17
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	18
Abbildung 3: Guide to Frequency of Monitoring (number of times per year) by GFR and Albuminuria Category Tafel 1 (2013)	48
Abbildung 4: Risikofaktoren und Biomarker für Tumorassoziierte Thromboembolie (nach (Mandalà, Falanga et al. 2011))	84
Abbildung 5: Behandlungspfad für Patienten mit einem Multiplen Myelom und ihre Angehörige	91

21. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einstufung der Interessenskonflikte	13
Tabelle 2: Konsequenz der Einstufung der Interessenkonflikte	14
Tabelle 3: International Staging System der IMWG [30]	20
Tabelle 4: Revised International Staging System (R-ISS) 2015 der IMWG [29]	21
Tabelle 5: Allgemeinzustandsabschätzung nach dem Karnofsky-Index und nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	23
Tabelle 6: WHO Klassifikation der Plasmazellneoplasien [47]	25
Tabelle 7: Diagnostische Kriterien für die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz und das Multiple Myelom [35]	26
Tabelle 8: Einteilung des Therapieansprechens gemäß der IMWG Kriterien 2016, ergänzt um die Kategorie nCR	37
Tabelle 9: Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß den IMWG Kriterien 2016	38
Tabelle 10: Aufbau myelomspezifischer Komorbiditätsindizes	43
Tabelle 11: Medikamentenübersicht Erstlinie	55
Tabelle 12: Medikamentenübersicht Rezidivtherapie	70
Tabelle 13: 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	89
Tabelle 14: Empfehlungen der Arbeitsgruppe Infektionskrankheiten der EBMT	94
Tabelle 15: Qualitätsindikatoren	97

Tabelle 16: Beteiligte Organisationen und Personen	98
Tabelle 17: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	101
Tabelle 18: Evidenzgraduierung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org).....	105
Tabelle 19: Schema der Empfehlungsgraduierung	106
Tabelle 20: Konsensstärke	106

22. 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
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., Duhren, 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., Cenedi, 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., Perkash, 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 (0): 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., Aquil, 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
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 ≥ 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/m²) 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. Mughtar, 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/m²) to melphalan (200 mg/m²) 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/m² versus melphalan 200 mg/m² 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/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² 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
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/m² or 200 mg/m² 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/m² vs 200 mg/m² 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/m² versus melphalan 100 mg/m² 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
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, H.-J., Munder, M., Haenel, M., 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., Almaula, 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
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., Kastritis, 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-assozierte 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>