onkopedia

onkopedia leitlinien

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

ÖGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung / Einführung ... 2

2 Grundlagen ... 2

2.1 Definition und Basisinformationen ... 2

2.2 Epidemiologie ... 2

3 Vorbeugung und Früherkennung ... 3

3.1 Vorbeugung ... 3

3.2 Früherkennung ... 3

3.3 Risiko der Progression ... 3

4 Diagnose ... 4

4.1 Diagnose-Kriterien ... 4

4.2 Diagnostik ... 4

4.2.1 Erstdiagnose MGUS ... 4

4.2.2 Abgrenzung gegenüber symptomatischem und asymptomatischem Myelom ... 6

4.3 Differenzialdiagnose ... 6

4.3.1 AL-Amyloidose ... 6

4.3.2 Monoklonale Gammopathie mit renaler Signifikanz (MGRS) ... 7

4.3.3 Solitäres Plasmozytom ... 7

5 Therapie ... 7

7 Verlaufskontrolle ... 7

8 Literatur ... 8

14 Anschriften der Verfasser: ... 9

15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten ... 10

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Stand: Dezember 2023

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Christoph Scheid, Christoph Driessen, Stefan Tobias Knop, Maria Theresa Krauth, Ralph Naumann, Aneta Schieferdecker, Katja Weisel
Vorherige Autoren: Hermann Einsele, Hartmut Goldschmidt, Martin Kortüm, Peter Liebisch, Dietrich Peest

1 Zusammenfassung / Einführung

Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) beruht auf einer klinisch asymptomatischen klonalen Plasmazellproliferation ohne Malignitätskriterien und ohne Therapiebedarf. Sie kann jedoch eine Präkanzerose für eine Plasmazellneoplasie oder ein Begleitsymptom eines B-Zell-Lymphoms darstellen sowie auf eine zugrundeliegende Amyloidose hinweisen.

Inhaltliche Schwerpunkte dieser Leitlinie stellen die Diagnostik bei Verdacht auf MGUS und die Kriterien zur Abgrenzung von Frühformen der Plamazellneoplasie oder von anderen malignen lymphoproliferativen Erkrankungen dar. Auch auf die Progressionsrisiken und die Empfehlungen zur Verlaufskontrolle wird eingegangen.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die MGUS ist definiert durch den laborchemischen Nachweis kompletter oder inkompletter, monoklonaler Immunglobuline im Serum von Personen ohne klinische Symptomatik. Der Ausdruck MGUS wurde 1978 von Kyle geprägt und löste die vorherige Bezeichnung „benigne Gammopathie“ ab [1]. Die monoklonalen Immunglobuline sind als sogenanntes „Paraprotein“ oder M-Protein nachweisbar. Die Kriterien für die Diagnose eines MGUS sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die MGUS hat per se keinen Krankheitswert und es besteht keine Behandlungsbedürftigkeit. Sie kann aber die Vorstufe einer malignen lymphoproliferativen Erkrankung (Multiples Myelom, Morbus Waldenström, Non-Hodgkin-Lymphom) oder einer AL-Amyloidose sein [2]. Ein MGUS gilt als gesicherte Präkanzerose für die Entwicklung eines Multiplen Myeloms (siehe Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom) [3]. Ursprünglich war der Begriff MGUS auf Schwerketten-Immunglobuline mit Nachweis des Paraproteins in der Eiweíßelektrophorese begrenzt. Inzwischen wurde auch ein Leichtketten-MGUS definiert [4].

2.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des MGUS steigt mit dem Alter und findet sich bei etwa 3% der Menschen über 50 Jahre und bei etwa 5% der Menschen über 70 Jahre [5]. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen. Das Risiko ist erhöht für Personen mit Verwandten ersten Grades, bei denen eine MGUS nachgewiesen wurde. In einer aktuellen Studie (iStopMM) wurden die Hälfte der Bevölke-

rung von Island über 40 Jahre auf MGUS gescreent und bei 3352 von 75422 Probanden ein MGUS festgestellt, dies entspricht 4,4% [6].

3 Vorbeugung und Früherkennung

3.1 Vorbeugung

Eine Vorbeugung des MGUS ist nicht bekannt.

3.2 Früherkennung

Obwohl es sich um eine gesicherte Präkanzerose handelt, ist bisher ist kein Programm zur Früherkennung eines MGUS etabliert, obwohl es durchaus Argumente dafür gibt [7]. Daher wird das MGUS in der Regel als Zufallsbefund entdeckt und dies hängt davon ab, ob im Rahmen der allgemeinen Routinediagnostik Serum-Elektrophoresen durchgeführt werden [8]. In der iStopMM Studie zeigte sich, dass weniger als 10% der Probanden mit MGUS, welches im Rahmen eines Screenings festgestellt worden war, ein bereits zuvor diagnostiziertes MGUS aufwiesen, so dass die Dunkelziffer sehr hoch ist (NCT03327597) [6]. Die Studie überprüft derzeit, ob Patientinnen und Patienten (Pat.) von unterschiedlichen Nachsorge-Programmen profitieren und die Entstehung von Erkrankungen wie Myelom oder Amyloidose früher erkannt werden [9]. Die Verbesserung der Myelomtherapie hat dazu geführt, dass die Schwelle zur Therapieindikation durch die Einführung der SLiM-Kriterien (siehe Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom) deutlich gesenkt wurde [10], und auch die Therapie der AL Amyloidose hat Fortschritte gemacht (siehe Onkopedia Leitlinie Amyloidose). Daher sollte die Entdeckung eines Paraproteins – unabhängig davon aus welchem Grund die Untersuchung erfolgte - immer zu einer weiteren Diagnostik führen, um eine behandelbare Paraprotein-vermittelte Erkrankung möglichst früh zu erkennen.

3.3 Risiko der Progression

Für MGUS mit Schwerketten - Immunglobulinen beträgt das Risiko für den Übergang in ein Multiples Myelom oder ein malignes Lymphom ca. 1 bis 1,5% pro Jahr [1, 2, 8], bei Leichtketten-MGUS ca. 0,3% pro Jahr [4]. Epidemiologische Untersuchungen belegen große individuelle Schwankungen in der Progressionswahrscheinlichkeit von MGUS zum Multiplen Myelom oder in eine andere lymphatische Neoplasie. Der wichtigste Risikofaktor ist die Höhe des M-Proteins. Pat. mit einem M-Protein >25 g/l haben ein Progressionsrisiko von etwa 50% nach 20 Jahren, verglichen mit einem Risiko von etwa 15% bei Personen mit einem M-Protein <5 g/l [2]. Die am häufigsten verwendeten Risikofaktoren für eine Progression wurden von Rajkumar et al. beschrieben und sind in Tabelle 1 zusammengefasst [11].

Tabelle 1: Risikofaktoren für eine Progression der Monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz

• monoklonales Protein ≥15 g/l
• abnormaler Quotient der freien Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum
• nicht-IgG-MGUS

Beim Nachweis aller drei Risikofaktoren wird von einem **Hochrisiko-MGUS** gesprochen. Bei diesen Personen liegt die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer malignen Erkrankung oder einer Amyloidose nach 20 Jahren bei über 50%, bei MGUS-Patienten ohne alle Risikofaktoren lediglich bei 5% (**Niedrigrisiko-MGUS**). Dabei geht bei den nicht-IgG-MGUS das IgM-MGUS mit der höchsten Progressionswahrscheinlichkeit von 2% pro Jahr einher, die bei Vorhandensein eines oder beider Risikofaktoren (monoklonales Protein im Serum ≥15 g/l und abnormale freie Leichtketten-Ratio im Serum) entsprechend weiter ansteigt [12].

Ein anderes Modell zur Risikostratifikation (analog der Mayo-Klinik) verwendet zur Abgrenzung einer Niedrigrisikogruppe für die praktische Anwendung andere etwas modifizierte Kriterien [13].

Das MGUS ist nicht mit Symptomen verbunden und wird als Zufallsbefund bei der Routinediagnostik oder bei der Abklärung anderer Krankheiten entdeckt.

4 Diagnose

4.1 Diagnose-Kriterien

Die aktuellen Kriterien für die Diagnose eines MGUS wurden von der International Myeloma Working Group definiert und sind in der Tabelle 2 zusammengefasst [10].

Tabelle 2: Subtypen des MGUS, Unterschiede in Risiko und Art der Progression (adaptiert nach [13])

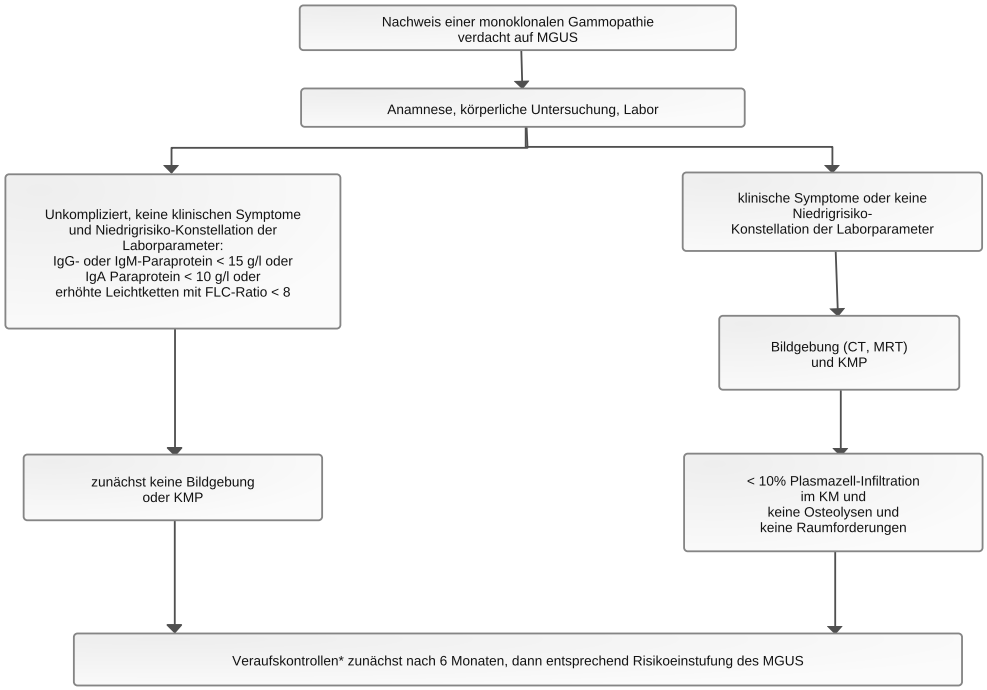
Subtyp MGUS	Diagnosekriterien	Progressionsrisiko	Folgeerkrankungen
IgM-MGUS	klonales Protein im Serum <30 g/l Plasmazellen im Knochenmark <10% Abwesenheit von Symptomen oder Manifestation lymphoproliferativer Erkrankungen (z.B. Anämie, Lymphadenopathie, Splenomegalie, etc.)	1,5% pro Jahr bzw. 2% pro Jahr in den ersten 10 Jahren, dann 1% pro Jahr	Morbus Waldenström, NHL, AL-Amyloidose, selten IgM Myelom
Non-IgM-MGUS	klonales Protein im Serum <30 g/l Plasmazellen im Knochenmark <10% Fehlen der CRAB-Kriterien (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen) oder von Symptomen / Manifestation die auf lymphoproliferativer Erkrankungen hinweisen	1 % pro Jahr	Multiples Myelom, AL-Amyloidose
Leichtketten-MGUS	abnormale FLC- (‚free light chains') ratio (<0.26/>1.65 oder <0,37/>3,1 bei Niereninsuffizienz [14] keine schwere Kette in der Immunfixation nachweisbar Plasmazellen im Knochenmark <10% klonales Protein im Urin <500mg/24h keine Endorganschäden oder Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung	0,3% pro Jahr	Leichtketten Myelom, AL-Amyloidose

4.2 Diagnostik

4.2.1 Erstdiagnose MGUS

Bei Vorliegen eines monoklonalen Paraproteins dient die **Basisdiagnostik** dazu, eine zugrundeliegende Erkrankung zu finden oder durch Ausschluss einer solchen das MGUS zu bestätigen. Dazu gehören eine sorgfältige Anamnese, eine komplette körperliche Untersuchung, eine festgelegte Labordiagnostik, ggf. ergänzt durch entsprechende bildgebende Diagnostik (CT, MRT) und eine Knochenmarkpunktion (KMP). Das diagnostische Vorgehen ist nachfolgend dargestellt (Abbildung 1 und Tabelle 3).

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf MGUS



Legende:
KM: Knochenmark, KMP: Knochenmarkpunktion, FLC: ‚free light chains,'
** Verlaufskontrollen siehe Kapitel 8.*

Die erforderliche **Labordiagnostik** bei Verdacht auf MGUS ist in Tabelle 3 dargestellt. Das diagnostisch entscheidende Screening zum Nachweis des Paraproteins erfolgt mittels Serumeiweißelektrophorese, Bestimmung von quantitativen Immunglobulinen, Immunfixation und freien Leichtketten im Serum. Hiermit kann ein Paraprotein mit einer diagnostischen Sensitivität von ca. 97 % entdeckt werden [15].

Tabelle 3: Labordiagnostik bei Verdacht auf MGUS

• Blutbild einschließlich Differentialblutbild
• Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium)
• Nierenretentionsparameter (Kreatinin einschl. berechneter GFR, Harnstoff)
• Gesamteiweiß und Albumin im Serum
• Beta-2-Mikroglobulin
• Serumeiweißelektrophorese
• Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ
• Immunfixation im Serum
• freie Kappa- und Lambda-Leichtketten im Serum quantitativ einschließlich Berechnung des Quotienten
• qualitativer Test auf Eiweiß im Urin
• Albumin im Urin (siehe Kapitel 4.3.1)
• proBNP im Serum (siehe Kapitel 4.3.1)

4.2.2 Abgrenzung gegenüber symptomatischem und asymptomatischem Myelom

Wenn sich neben dem Paraprotein ein Hinweis auf ein **CRAB Kriterium** (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen) ergibt, ist ein MGUS definitionsgemäß ausgeschlossen und es ist wie bei einem symptomatischen multiplen Myelom vorzugehen (siehe Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom).

Eine **Knochenmarkpunktion** ist zur Abgrenzung zwischen MGUS und asymptomatischem multiplem Myelom (Smoldering Myeloma) erforderlich. Dabei hat die Differenzierung zwischen MGUS und dem asymptomatischen multiplem Myelom zwar zunächst keine therapeutische Konsequenz, bedeutet aber eine unterschiedliche Progressions-Wahrscheinlichkeit und damit unterschiedlich weite Kontrollintervalle. Bei einer **Knochenmarkinfiltration ≥10%** muss zusätzlich das Vorliegen der **SLiM-Kriterien** (**S**ixty percent bone marrow plasma cells, **Li**ght chain ratio, **M**agnetic resonance imaging) überprüft werden (um die Therapiebedürftigkeit bei asymptomatischem Myelom einzuschätzen), sodass die Knochenmarkdiagnostik hier klare diagnostische Konsequenzen hat (siehe Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom).

Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit, bei einem IgG-Paraprotein <15 g/l eine Knochenmarkinfiltration von über 10% zu finden, sehr gering, so dass die aktuelle Leitlinie des European Myeloma Network (EMN) empfiehlt, bei dieser Konstellation auf eine Knochenmarkpunktion zu verzichten [16]. Andere Autoren halten eine Knochenmarkpunktion auch bei nicht-IgG MGUS mit einem Paraprotein <15g/l und bei Leichketten-MGUS mit einer freien-Leichketten-Ratio im Serum <8 für nicht zwingend notwendig [13].

Das **Ganzkörper-CT** ohne Kontrastmittel stellt einen sensitiven Suchtest zum Ausschluss von Knochenläsionen dar. Ein **MRT** kann insbesondere bei einer im Grenzbereich zum Myelom liegenden Knochenmarkinfiltration und negativem CT primär als Suchtest eingesetzt werden um fokale Läsionen (als SLiM-Kriterium) auszuschließen. Hiermit kann zusätzlich das Vorliegen von Lymphknoten-Vergrößerungen besser beurteilt werden, was in erster Linie bei IgM-Paraproteinämie wichtig ist. Bei einem auffälligen Befund richtet sich das weitere Vorgehen nach den entsprechenden Empfehlungen für multiples Myelom oder Lymphome.

Laut der aktuellen **EMN-Leitlinie** (European Myeloma Network) [16] kann auf eine Bildgebung verzichtet werden, wenn folgende Kriterien vorliegen: IgG Paraprotein <15 g/l oder IgA Paraprotein <10 g/l und keine Skelett-bezogenen Symptome (Abbildung 1). Unklar ist derzeit das Vorgehen, wenn bei einer Knochenmarkinfiltration <10% mehr als eine fokale Läsion im MRT oder eine kappa/lambda Ratio ≥100 der freien Leichtketten vorliegt und damit ein SLiM-Kriterium erfüllt ist. Da ab einer Infiltration von 10% die Kriterien für ein therapiebedürftiges multiples Myelom gegeben wären, sollte eine Knochenmarkpunktion regelmäßig wiederholt werden.

4.3 Differenzialdiagnose

Die Abgrenzung zum multiplen Myelom und anderen lymphoproliferativen Erkrankungen wurde bereits dargestellt. Liegt ein Paraprotein zusammen mit Organveränderungen vor, ohne dass Kriterien für ein multiples Myelom oder ein Lymphom erfüllt sind, sollte an eine **AL-Amyloidose oder andere Paraprotein-vermittelte Erkrankungen** z.B. MGRS (Monoclonal gammopathy with renal significance) gedacht werden. Ebenfalls abzugrenzen ist das **solitäre Plasmozytom**

4.3.1 AL-Amyloidose

Bei 90% der Pat. mit AL-Amyloidose liegt als Ursache eine monoklonale Gammopathie vor. Nur ca. 10% der Pat. erfüllen die Diagnosekriterien eines symptomatischen Multiplen Myeloms oder

einer anderen B-Zell-Neoplasie. Daher sollte bei Patienten mit MGUS auf Symptome geachtet werden, die auf eine mögliche AL-Amyloidose hinweisen können: restriktive Kardiomyopathie (ein erhöhtes proBNP kann als Hinweis auf das Vorliegen einer Amyloidose-bedingten Herzinsuffizienz dienen), nephrotisches Syndrom (Albuminurie), Makroglossie, Diarrhoen, Hepatosplenomegalie, sensomotorische Neuropathie, autonome Neuropathie, Hauteinblutungen (vor allem periorbital) und komplexe Gerinnungsstörungen (siehe Onkopedia Leitlinie Amyloidose).

4.3.2 Monoklonale Gammopathie mit renaler Signifikanz (MGRS)

Liegt bei einer monoklonalen Gammopathie eine unklare Niereninsuffizienz und/oder signifikante Proteinurie vor, ohne dass die Kriterien eines Multiplen Myeloms oder anderer lymphoproliferativer Erkrankungen erfüllt werden, muss das Vorliegen einer monoklonalen Gammopathie mit renaler Signifikanz (MGRS) erwogen werden. Es gibt zahlreiche Formen der MGRS, die histologisch differenziert werden. Im Zentrum der Diagnostik steht daher die Nierenbiopsie. Hier ist neben der lichtmikroskopischen Untersuchung vor allem eine exakte immunhistologische bzw. immunfluoreszenzoptische und elektronenmikroskopische Charakterisierung der Immunglobulinablagerungen und eventueller Einschlüsse notwendig [17].

4.3.3 Solitäres Plasmozytom

Nach Definition der IMWG [10] liegt bei einem solitären Plasmozytom eine einzelne Raumforderung mit histologischem Nachweis einer klonalen Plasmazellinfiltration ohne Knochenmarkinfiltration und ohne weitere Läsionen in CT oder MRT vor. SLiM- oder CRAB-Kriterien dürfen ebenfalls nicht vorliegen, da diese definitionsgemäß zur Diagnose eines Multiplen Myeloms führen würden. Bei der Abgrenzung zwischen MGUS und solitärem Plasmozytom ist eine Bildgebung mittels Ganzkörper-CT oder -MRT und eine Biopsie einer verdächtigen Raumforderung notwendig, wenn im Knochenmark keine klonalen Plasmazellen nachweisbar sind.

5 Therapie

Bei MGUS besteht keine Therapieindikation. Liegt jedoch eine Paraprotein-assoziierte Grunderkrankung vor, kann dies eine entsprechende Therapie notwendig machen. In diesem Falle ist die Gammopathie nicht länger von unklarer Signifikanz und sollte dementsprechend nicht als MGUS bezeichnet werden.

7 Verlaufskontrolle

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

Wenn die initiale Diagnostik ein MGUS bestätigt hat, sollte eine erneute Kontrolle nach 6 Monaten erfolgen, um einen raschen Anstieg des Paraproteins auszuschließen und die weitere Verlaufskontrolle nach der Risiko-Einstufung des MGUS auszurichten. Die aktuellen Empfehlungen der EMN von 2014 [16] basieren im Wesentlichen auf denen der IMWG von 2010 [8] und sehen folgende Nachsorge-Intervalle in Abhängigkeit von Progressionsrisiko vor (siehe Kapitel 3.3. und Tabelle 4).

Da die Verlaufskontrolle bei MGUS der Vermeidung langfristiger Komplikationen dient, sollte die Lebenserwartung in die Überlegungen eingeschlossen werden, um eine Überdiagnostik in fortgeschrittenem Alter zu vermeiden. Die EMN empfiehlt bei einer Lebenserwartung unter 5 Jah-

ren auf regelmäßige Kontrollen zu verzichten und nur bei Symptomatik Untersuchungen durchzuführen [16, 18].

Tabelle 4: Verlaufskontrollen bei MGUS

Zeitpunkt	Patientenkollektiv	Kontrolle
Erstdiagnose	Alle	nach 6 Monaten
Verlauf	Ohne Risikofaktoren (IgG und M-Protein <15g/l und normale k/l Ratio der freien Leichtketten)	einmal jährlich oder keine regelmäßigen Kontrollen sondern nur bei klinischer Symptomatik
	Bei Vorliegen mindestens eines Risikofaktors sowie allen Leichtketten-MGUS	einmal jährlich

8 Literatur

1. Kyle RA: Monoclonal gammopathy of undetermined significance. Am J Med 64:814-826 1978. PMID:645746
2. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 346:564-569, 2002. PMID:11856795
3. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. Blood 113:5412–5417, 2009. DOI:10.1182/blood-2008-12-194241
4. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA, et al.: Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. Lancet 375:1721-1728, 2010. PMID:20472173
5. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al.: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 354:1362-1369, 2006. PMID:16571879
6. Sigurbergsdóttir AÝ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, et al. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using screened cohorts: results from the population-based iStopMM study [published online ahead of print, 2023 Jul 13]. Haematologica 2023;10.3324/haematol.2023.283191. DOI:10.3324/haematol.2023.283191
7. Atkin C, Richter A, Sapey E. What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance? Clin Med (Lond). 18:391-396, 2018. DOI:10.7861/clinmedicine.18-5-391
8. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV et al.: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors on progression and guidelines for monitoring and management. Leukemia 24:121-1127, 2010. DOI:10.1038/leu.2010.60
9. Rognvaldsson S, Eythorsson E, Thorsteinsdottir S, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and COVID-19: a population-based cohort study. Blood Cancer J 2021;11:191, 2021. DOI:10.1038/s41408-021-00580-7
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology. 15:e538-e548, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70442-5
11. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 106:812-817, 2005. DOI:10.1182/blood-2005-03-1038

12. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al.: Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. N Engl J Med 378:241-249, 2018. DOI:10.1056/NEJMoa1709974
13. Go RS, Rajkumar SV: How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood 131:163-173, 2018. DOI:10.1182/blood-2017-09-807560
14. Hutchinson CA, Harding S, Hewins P, et al.: Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 3:1684-1690, 2008. DOI:10.2215/CJN.02290508
15. Katzmann JA. Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. Clin Biochem Rev 30:105-111, 2009. PMID:19841692
16. van de Donk NW, Palumbo A, Johnsen HE, et al.: The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network. Haematologica. 2014;99:984-996. DOI:10.3324/haematol.2013.100552
17. Leung N, Bridoux F, Batuman V, 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 15:45-59, 2019. DOI:10.1038/s41581-018-0077-4
18. Bianchi G, Kyle RA, Colby CL, et al.: Impact of optimal follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) on early diagnosis and prevention of myeloma-related complications. Blood 116:2019-2025, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-04-277566

14 Anschriften der Verfasser:

Prof. Dr. med. Christoph Driessen
Kantonsspital St.Gallen
Departement Innere Medizin
FMH Onkologie und Hämatologie
Rorschacherstr. 95
CH-9007 St.Gallen
christoph.driessen@kssg.ch

Prof. Dr. med. Stefan Tobias Knop
Klinikum Nürnberg
Medizinische Klinik 5
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg
Stefan.Knop@klinikum-nuernberg.de

Assoc. Prof. PD Dr. Maria Theresa Krauth
Medizinische Universität Wien
Klinik für Innere Medizin
Klin. Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
maria.krauth@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Ralph Naumann
Diakonie Klinikum GmbH
Jung-Stilling-Krankenhaus
Medizinische Klinik III
Wichernstr. 40
57074 Siegen
Ralph.Naumann@diakonie-sw.de

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christoph Scheid
Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
christoph.scheid@uk-koeln.de

Dr. med. Aneta Schieferdecker
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
II. Medizinische Klinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
a.schieferdecker@uke.de

Prof. Dr. med. Katja Weisel
Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik
Martinistr. 52
20246 Hamburg
k.weisel@uke.de

15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Scheid, Christof	Uniklinik Köln	**Ja** Amgen, BMS, GSK, Janssen, Pfizer, Takeda, Novartis, Sanofi	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, BMS, GSK, Janssen, Pfizer, Takeda, Novartis, Sanofi	**Ja** Janssen, Takeda	**Nein**	**Nein**
Driessen, Christoph	Kantonsspital St.Gallen	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Knop, Stefan Tobias	Klinikum Nürnberg	**Ja** BMS	**Nein**	**Nein**	**Ja** AMGEN, BMS, Sanofi, Pfizer, Janssen, Menarini/ Stemline, Oncopeptides, SOBI	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Krauth, Maria Theresa	Medizinische Universität Wien, Österreich	**Ja** Ad-Board Tätigkeit: Amgen, BMS/Celgene, Janssen, Takeda, Sanofi, GSK, Pfizer, Oncopeptides, Novartis, Abbvie, Stemline	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Naumann, Ralph	seit 05/2023 Diakonie Klinikum Jung-Stilling Siegen 2017-04/2023 Marien Kliniken Siegen	**Ja**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Forum Medizin Fortbildung (FOMF), Hofheim Bildungsinstitut für Gesundheitsberufe Südwestfalen in Siegen (BIGS) GmbH	**Nein**	**Nein**	**Nein**

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
		DSMB-Mitglied i.R. der klinischen Studie UC02-123, AvenCell (früher Cellex Patient Treatment GmbH) DSMB-Mitglied i.R. der klinischen Studie UC02-PSMA-01, AvenCell (früher Cellex Patient Treatment GmbH) Beratung Simon Kucher & Partner Strategy & Marketing Consultant Amgen Celgene / Bristol-Myers Squibb Gilead Glaxosmithkline Janssen Oncopeptides Sanofi Takeda						
Schieferdecker, Aneta	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Abteilung für Pneumologie)	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Weisel, Katja	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	**Ja** Abbvie, Amgen, Adaptive Biotech, Beigene, BMS, Celgene, Janssen, GSK, Karyopharm, Menarini, Novartis, Oncopeptides, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda	**Nein**	**Nein**	**Ja** Abbvie, Amgen, Adaptive Biotech, Astra Zeneca, Beigene, BMS, Celgene, Janssen, GSK, Karyopharm, Menarini, Novartis, Oncopeptides, Pfizer, Roche, Sanofi, Stemline, Takeda	**Ja** Abbvie, Amgen, BMS/Celgene, GSK, Janssen, Sanofi (alle an die Institution)	**Nein**	**Nein**

Legende:

[1] *- Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)*

[2] *- Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[3] *- Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft*

[4] *- Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte*

[5] *- Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[6] *- Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftrags-instituts oder einer Versicherung*

[7] *- Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat*

[8] *- Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*