Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und multiples Myelom

Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und das multiple Myelom (MM) stellen die häufigsten klonalen Veränderungen aus dem hämatologischen Formenkreis dar, mit denen der Rheumatologe konfrontiert wird. Die in der rheumatologischen Praxis regelmäßig durchgeführte Elektrophorese deckt eine monoklonale Gammopathie oft als Zufallsbefund auf, deren weitere Abklärung Gegenstand von dezidierten Empfehlungen der hämato-onkologischen Fachgesellschaft ist. Für mehrere rheumatisch-entzündliche Entitäten ist eine Erhöhung des Risikos für eine MGUS beschrieben, sodass dem Rheumatologen nicht selten die Aufgabe zukommt, die monoklonale Gammopathie im Hinblick auf Progression in ein MM oder eine sonstige Gammopathie-assoziierte Erkrankung im Verlauf zu kontrollieren. Von großem Interesse ist die Frage, inwieweit sich eine rheumatologische Therapie ungünstig auf das Progressionsrisiko auswirkt.

Definitionen

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Die MGUS ist definiert durch den laborchemischen Nachweis eines monoklonalen Immunglobulins im Serum von Personen ohne klinische Symptomatik. Die monoklonalen Immunglobuline (Igs) sind (in der Regel nur, wenn intakte Igs sezerniert werden) als sog. „Paraprotein“ oder M-Protein in der Serumelektrophorese nachweisbar [1]. Die aktuellen Kriterien für ein MGUS

sind gemäß der International Myeloma Working Group:

- M-Protein < 30 g/l,
- < 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark,
- Fehlen von Symptomen, die mit einer malignen Erkrankung der Plasmazellen assoziiert sind (Calcium-Renal-Anemia-Bone[CRAB]-Kriterien: Anämie, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Osteolysen), außer wenn diese Symptome durch eine andere Ursache erklärt werden können.

Die MGUS hat per se keinen Krankheitswert. Sie kann aber die Vorstufe einer malignen lymphoproliferativen Erkrankung (multiples Myelom, Morbus Waldenström, Non-Hodgkin-Lymphom) oder Ursache einer primär systemischen (AL-, Leichtketten-)Amyloidose sein.

„Smoldering multiple myeloma“

Das „smoldering multiple myeloma“ (SMM) ist definiert durch ein Paraprotein im Serum von ≥ 30 g/l und/oder 10–60 % klonale Plasmazellen im Knochenmark sowie die Abwesenheit von Kriterien, die ein MM definieren, insbesondere das Fehlen von Endorganschäden.

Multiples Myelom

Seit mehr als 10 Jahren orientierte man sich bei der Definition des MM und damit bei der Therapieindikation an den sog. CRAB-Kriterien der International Myeloma Working Group [2]:

- Hyperkalzämie,
- Niereninsuffizienz,

- Anämie,
- Knochenbeteiligung: Osteolysen oder diffuse Knochenbeteiligung in Röntgen, Computertomographie (CT), Positronenemissionstomographie (PET)/CT oder Magnetresonanztomographie (MRT).

In einer aktuellen Studie bei Patienten mit „smoldering myeloma“ mit hohem Progressionsrisiko konnte aber für die Therapie mit Lenalidomid/Dexamethason im Vergleich zu „watch and wait“ nicht nur ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben, sondern sogar ein Gesamtüberlebensvorteil nachgewiesen werden [3].

Dementsprechend reichen die CRAB-Kriterien zur Festlegung der Therapieindikation nicht aus, und die International Myeloma Working Group formulierte aktuelle Empfehlungen [4]. Eine Therapieindikation wird über die CRAB-Kriterien hinaus auch dann gesehen, wenn

- der klonale Plasmazellanteil im Knochenmark mindestens 60 % beträgt,
- der Quotient der freien Leichtketten im Serum („involved/uninvolved“) ≥ 100 beträgt oder
- mindestens eine fokale Knochenläsion von 5 mm oder mehr in der MRT nachgewiesen wird.

Diese Phänomene werden auch als „SLiM-(sixty, light chain, MRI)CRAB-Kriterien“ bezeichnet. Die Rationale liegt auch darin, dass ca. 70–80 % der Patienten mit vormalig nur als „SMM“ bezeichneter Ausprägung innerhalb von 2 Jahren echte CRAB-Kriterien entwickeln und deshalb unmittelbar einer

Systemtherapie zugeführt werden sollten.

Risiko von MGUS und MM bei rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen

Eine MGUS findet sich bei 1–3 % der Personen im Alter über 50 Jahren. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter bis auf ca. 8 % an. Männer sind etwas häufiger als Frauen betroffen. Das Risiko ist erhöht für Personen mit Verwandten ersten Grades, bei denen eine MGUS nachgewiesen wurde.

» Eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz findet sich bei 1–3 % der über 50-Jährigen

Große Kohortenstudien haben ergeben, dass bei ca. 3,8 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis im Verlauf ein MGUS auftritt. Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist in diesen Fällen meistens seropositiv und geht dem MGUS um viele Jahre voraus [5].

Auch beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist MGUS häufiger als in der Normalbevölkerung, in einer Kohorte 5,4 % [6].

Das primäre Sjögren-Syndrom weist von allen rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen die höchste Rate an B-Zell-Neoplasien auf, und auch die Rate an MGUS scheint vergleichsweise höher zu sein; in einer der größten Studien betrug sie 7,4 % [7]. Auch das Risiko für ein MM scheint leicht erhöht zu sein.

In einer Metaanalyse aus 32 Studien wurden unterschiedliche Autoimmunerkrankungen bezüglich des Risikos für MGUS oder MM untersucht. Bei autoimmune-hämolytischer Anämie und bei perniziöser Anämie fand sich eine leichte, aber signifikante Erhöhung des Risikos für ein MM. Dagegen schien eine Psoriasis oder eine rheumatoide Arthritis nicht mit einem erhöhten MM-Risiko vergesellschaftet zu sein. Bei Patienten mit perniziöser Anämie war auch das Risiko für ein MGUS leicht erhöht. Für die ankylosierende Spondylitis, die Polymyositis

und die Dermatomyositis zeigte sich eine gewisse Assoziation zum Auftreten eines MGUS, wobei die Studien lediglich kleine Fallzahlen aufwiesen [8].

In einer Analyse von schwedischen Registern fanden sich Hinweise, dass die Prognose von Patienten mit MM oder MGUS bei einer vorangegangenen Autoimmunerkrankung schlechter ist [9]. Dieser Zusammenhang ist aber zurückhaltend zu interpretieren, da keine überzeugende Erklärung vorliegt und möglicherweise aufgrund von bestehenden Einschränkungen durch die Autoimmunerkrankung eine weniger intensive Antimyelomtherapie appliziert werden musste.

Einfluss der Therapie

In mehreren Studien wurde der Einfluss von rheumatologischer Therapie auf MGUS und MM untersucht. Eine Studie zum therapeutischen Einsatz von Etanercept bei MM wurde wegen fehlender Wirksamkeit beendet. Die geringe Fallzahl eignete sich nicht, um ungünstige Effekte auszuschließen [10].

Einzelne Fallberichte dokumentierten ein Auftreten von MGUS unter Therapie mit Tumor-Nekrose-Faktor-Inhibitoren (TNFI) [11, 12]. Eine aktuelle unkontrollierte Kohortenstudie mit größerer Fallzahl fand aber keine höhere Rate von MGUS unter TNFI im Vergleich zur Nichtbiologikabasistherapie [13].

Gemäß einer Analyse des französischen ORA-Registers scheint sich bei Patienten mit MGUS ($n = 38$) eine Abatacept-Therapie nicht ungünstig im Sinne eines Anstiegs des Paraproteins auszuwirken [14].

Ebenso kann man in Bezug auf Anakinra auf Erfahrungen aus der Anwendung beim Schnitzler-Syndrom zurückgreifen. Auch bei mehrjähriger Therapie konnte keine Erhöhung des Progressionsrisikos der monoklonalen Gammopathie bei allerdings eingeschränkter Datenlage nachgewiesen werden [15]. Das Schnitzler-Syndrom ist durch die Kombination von monoklonaler Gammopathie (meist IgM) und chronischer Urtikaria definiert. Meistens finden sich zusätzliche Manifestationen wie Knochenbeschmerzen, skelettale Hyperostose,

Arthralgien, Lymphadenopathie und Fieber. In 15–45 % liegt bereits eine hämatologische Neoplasie vor. Histologisch handelt es sich häufig um eine neutrophile Dermatoze, und das gute Ansprechen auf Interleukin(IL)-1-Inhibition ist mehrfach beschrieben [16].

Einzelne Fallberichte existieren zum Einsatz von Tocilizumab bei gleichzeitigem Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis und eines MM [17]. Diese suggerieren eher eine stabilisierende Wirkung von Tocilizumab auf die Plasmazelldyskrasie, auch wenn sich gegen IL-6 gerichtete Therapiestrategien beim MM klinisch als nicht ausreichend effektiv erwiesen haben.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Rituximab, dessen hervorragender Effektivität bei B-Zell-Neoplasien und der Erfahrung beim MM ist ein ungünstiger Effekt auf Auftreten oder Progression von MGUS oder MM nicht wahrscheinlich [18]. Aufgrund der geringen CD20-Expression bei MM-Zellen ist der therapeutische Nutzen aber allenfalls minimal in ausgewählten Fällen.

Management bei monoklonaler Gammopathie

Diagnostische Abklärung und Verlaufskontrollen werden bei monoklonaler Gammopathie in Abhängigkeit von Risikofaktoren durchgeführt, die auf ein bereits bestehendes MM bzw. auf ein erhöhtes Progressionsrisiko zu einem MM hinweisen.

Progressionsrisiko bei monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz

Für MGUS mit Schwerekettenimmunglobulinen beträgt das Risiko für den Übergang in ein MM oder ein anderes malignes Lymphom ca. 1–1,5 % pro Jahr.

Die relevanten Risikofaktoren für eine Progression sind:

- monoklonales Protein > 15 g/l,
- pathologischer Quotient der freien κ - und λ -Leichtketten im Serum,
- Nicht-IgG-MGUS.

Beim Nachweis aller 3 Risikofaktoren wird von einem Hochrisiko-MGUS ge-

sprochen. 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 diese Risikofaktoren lediglich bei 5 %.

Diagnostik bei monoklonaler Gammopathie

Häufig handelt es sich um Zufallsbefunde bei Durchführung einer Serumelektrophorese. Zur Basisdiagnostik für die weitere Abklärung gehören neben Anamnese und körperlicher Untersuchung Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, Elektrolyte, Nierenretentionsparameter, Gesamteiweiß und Albumin im Serum, Serumimmundefixation, Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, ggf. IgD) quantitativ, freie Kappa- und λ -Leichtketten im Serum quantitativ inklusive Berechnung des Quotienten sowie der qualitative Test auf Eiweiß im 24-h-Sammelurin und die Eiweißdifferenzierung aus dem Urin.

» Häufig wird eine monoklonale Gammopathie als Zufallsbefund bei einer Serumelektrophorese entdeckt

Bei einem Paraprotein ≥ 15 g/l, einer Anämie, einer Hyperkalzämie, einer Niereninsuffizienz oder anderen Symptomen, die auf ein therapiebedürftiges MM oder ein anderes Lymphom hinweisen, sollte eine Knochenmarkpunktion und ggf. eine Bildgebung mittels Ganzkörper-CT in Niedrigdosistechnik mit der Frage nach Osteolysen/Osteopenie erfolgen (bei IgM-monoklonaler Gammopathie genügt meist stattdessen eine Abdomensonographie mit der Frage nach Lymphomen, eine Osteolysensuche ist nicht erforderlich). Viele Autoren fordern auch bei pathologischem Leichtkettenquotienten und bei Nicht-IgG-MGUS eine Knochenmarkpunktion.

Verlaufskontrollen mit Wiederholung der Basisdiagnostik sollten nach 3 und 6 Monaten nach Erstdiagnose erfolgen. Anschließend Kontrollen sind nur bei

Z Rheumatol 2017 · 76 (Suppl 2):S33–S37 DOI 10.1007/s00393-017-0335-z
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

M. Schmalzing · H.-P. Tony · S. Knop

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und multiples Myelom

Zusammenfassung

In der rheumatologischen Praxis wird eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) häufig als Zufallsbefund entdeckt. Für mehrere rheumatisch-entzündliche Systemerkrankungen ist ein erhöhtes Risiko für MGUS bekannt. Aus einer MGUS kann sich ein multiples Myelom oder eine andere lymphatische Neoplasie entwickeln. Die relevanten Krankheitsdefinitionen werden genannt, und es werden Algorithmen aufgezeigt, um bei monoklonaler Gammopathie weiter abzuklären und abhängig vom Progressionsrisiko Verlaufskontrollen

vorzunehmen. Die Erkenntnisse darüber, ob rheumatologische Therapien Einfluss auf das Progressionsrisiko haben, sind bislang begrenzt. Therapiestrategien gegen das multiple Myelom werden beschrieben. Einzelne dieser Substanzen könnten in Zukunft auch in der Therapie plasmazelldominierter Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen.

Schlüsselwörter

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz · Multiples Myelom · Rheumatoide Arthritis · Sjögren-Syndrom · Basistherapie

Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma

Abstract

In rheumatological practice monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a common incidental finding. Several rheumatic inflammatory diseases are known to have an elevated risk of MGUS, which can evolve into multiple myeloma or other lymphatic malignancies. The relevant definitions of disease entities are described, as well as algorithms for further diagnostic work-up and follow-up for monoclonal gammopathy, depending on the risk of

progression. Therapeutic strategies against multiple myeloma are presented. Some of these therapeutic modalities could play a future role in treating plasma cell-dominated autoimmune diseases.

Keywords

Monoclonal gammopathy of undetermined significance · Multiple myeloma · Rheumatoid arthritis · Sjögren's syndrome · Disease-modifying antirheumatic drugs

Hochrisikokonstellation empfohlen, und zwar alle 6 bis 12 Monate (■ Abb. 1).

Therapiestrategie bei multiplem Myelom

MM-Patienten überleben heutzutage im Vergleich zu historischen Kohorten länger [19]. Dies ist zum einen durch den Einsatz der autologen Stammzelltransplantation (SCT) in der Erstlinientherapie und zum anderen durch die Einführung der neueren Substanzen Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid bedingt.

In der Erstlinientherapie werden die Patienten nach Induktionstherapie (meist 4 Zyklen, z. B. Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason, Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethason

oder Lenalidomid/Dexamethason) einer autologen SCT zugeführt. Patienten, die sich für eine autologe SCT nicht eignen, erhalten Kombinationen aus neuen Substanzen und Kortikosteroiden mit oder ohne konventionelle Chemotherapie (z. B. Bortezomib/Melphalan/Prednison oder Lenalidomid/Dexamethason).

» Die autologe Stammzelltransplantation verlängert das Gesamtüberleben signifikant

Die autologe SCT verlängert das Gesamtüberleben signifikant im Vergleich zu konventionellen Therapiestrategien. Durch Integration der neuen Substanzen werden nochmals bessere Ergebnisse erzielt. Mehrere, aktuelle randomisierte

Abb. 1 ▲ Abklärung und Verlaufskontrollen bei monoklonaler Gammopathie. CT Computertomographie, MGUS monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

Studien zeigen die Überlegenheit der Hochdosistherapie, sogar wenn sog. Immunomodulatory Drugs (IMiDe) und Proteasominhibitoren (PI) gemeinsam in der Induktion eingesetzt wurden.

Das Arsenal wurde in den letzten Jahren innerhalb der Substanzklassen und durch zusätzliche Substanzklassen erweitert:

■ IMiDe:

- Thalidomid (Zulassung Erstlinie, falls keine SCT möglich),
- Lenalidomid (Zulassung Erstlinie, falls keine SCT möglich, Erhaltungstherapie nach SCT),
- Pomalidomid (Zulassung Rezidiv/refraktär nach IMiD und PI);

■ Proteasominhibitoren:

- Bortezomib (breite Zulassung)
- Carfilzomib (Zulassung Zweitlinie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason),

- Ixazomib (Zulassung als Zweitlinientherapie in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason);
- HDAC (Histondeacetylase)-Inhibitoren:
 - Vorinostat (Zulassung in den USA bei kutanem T-Zell-Lymphom, Studien zur Kombination mit Lenalidomid oder PI),
 - Panobinostat (verlängertes progressionsfreies Überleben in Phase-3-Studie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [20]),
- monoklonale Antikörper – Anti-CD38 (z. B. Daratumumab), Anti-SLAMF7 (Elotuzumab):
 - Zulassung von Daratumumab als Einzelsubstanz und Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei 1 bis 3 Vortherapien.

Die Rationale für eine Kombination von PI und HDAC-Inhibitoren rührt daher, dass PI den für die Plasmazelle lebenswichtigen Abbau von fehlgefalteten ubiquitinierten Proteinen unterbinden. Alternativ kann der Abbau dieser Proteine HDAC-vermittelt durch Bildung von Aggresomen lysosomal stattfinden. HDAC-Inhibitoren verhindern diesen Escape-Mechanismus.

Der Wirkmechanismus von Elotuzumab (Anti-SLAMF7) ist dual: Zum einen werden SLAMF7-exprimierende Natural Killer(NK)-Zellen durch Antikörperbindung aktiviert, zum anderen werden SLAMF7-positive Plasmazellen durch Elotuzumab für eine NK-Zell-vermittelte Lyse markiert [21].

Patienten mit einer Hochrisikokonstellation bedürfen einer intensiven Therapiestrategie. Manche Autoren propagieren eine initiale Therapie mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason vor autologer SCT sowie eine Erhaltungstherapie mit einem PI. Auch bei anderer primärer Risikokonstellation kann eine Erhaltungstherapie mit Thalidomid, Lenalidomid oder PI nach autologer SCT bei nicht sehr gutem Ansprechen diskutiert werden. Der Einsatz von Thalidomid ist dabei durch die erheblichen nichthämatologischen Nebenwirkungen limitiert. Lenalidomid scheint in dieser Situation das Risiko von Sekundärmalignomen zu erhöhen. Seit Kurzem ist Lenalidomid auch für die Erhaltungstherapie nach SCT zugelassen.

» Patienten mit einer Hochrisikokonstellation bedürfen einer intensiven Therapiestrategie

Bei der Therapiewahl ist das teilweise erhebliche Nebenwirkungsrisiko zu beachten, z. B.:

- Polyneuropathie durch Bortezomib und Thalidomid,
- thromboembolische Ereignisse unter Thalidomid und Lenalidomid, v. a. in Kombination mit Kortikosteroiden.

Die allogene SCT sollte aufgrund des therapiebedingten Mortalitätsrisikos von

10–15 % und aufgrund des hohen Rezidivrisikos nicht außerhalb von Studien durchgeführt werden.

Inwiefern plazmazellgerichtete Therapien, wie z. B. PI, in der rheumatologischen Therapie bedeutsam werden könnten, soll Gegenstand eines anderen Beitrags in diesem Themenheft sein.

Fazit für die Praxis

- Eine monoklonale Gammopathie stellt einen häufigen Zufallsbefund in der rheumatologischen Praxis dar.
- Abhängig von Risikofaktoren oder Zeichen für Endorganschäden erfolgen weitere Abklärung oder Verlaufskontrollen.
- Das Risiko für eine MGUS ist bei rheumatoider Arthritis, beim systemischen Lupus erythematoses und Sjögren-Syndrom erhöht. Auch andere Autoimmunerkrankungen scheinen einen Einfluss auf das Risiko von MGUS oder MM zu haben.
- Dagegen bestehen bislang keine Hinweise auf eine Risikoerhöhung durch rheumatologische Therapie bei allerdings sehr begrenzter Datenlage.
- Das Progressionsrisiko einer MGUS scheint zumindest unter Abatacept, Rituximab und Anakinra nicht erhöht zu sein, wobei auch hier die Datenlage eingeschränkt ist.
- Zur Therapie des MM steht ein stetig wachsendes Arsenal von Substanzen zur Verfügung, von denen einzelne vielleicht in Zukunft auch für die Therapie von rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielen könnten, bei denen langlebige Plasmazellen für die Pathogenese bedeutsam sind.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Schmalzing
Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Straße 6,
97080 Würzburg,
Deutschland
schmalzing_m@ukw.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Dieses Manuskript entstand auf Basis einer von Roche und Chugai unterstützten Arbeitsgruppe, aber ohne jegliche Einflussnahme der Firmen auf das Ergebnis oder die Publikation. Der Beitrag ist Teil eines Supplements, gesponsert von Chugai/Roche. M. Schmalzing hat Beraterverträge und Vortragshonorare von AbbVie, BMS, Chugai, Genzyme, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Roche und UCB erhalten. H.-P. Tony hat Berater- und Vortragshonorare von AbbVie, AstraZeneca, BMS, Chugai, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche Pharma, Sanofi, Lilly, MSD erhalten. S. Knop hat Beraterverträge für Celgene, Takeda, AMGEN und Bristol-Myers Squibb, Vortragshonorare von Celgene, Takeda, AMGEN und Bristol-Myers Squibb sowie Reiseunterstützung von Celgene erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Kortüm M, Einsele H, Naumann R, Peest D, Liebisch P, Goldschmidt H (2010) Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. www.onkopedia.de. Zugegriffen: 22.06.2017
2. International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma. *Br J Haematol* 121:749–757
3. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P et al (2013) Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 369(5):438–447
4. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15(12):e538–e548
5. Goldenberg GJ, Paraskevas F, Israels LG (1969) The association of rheumatoid arthritis with plasma cell neoplasm. *Arthritis Rheum* 12(6):569–579
6. Ali YM, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD (2007) Monoclonal gammopathy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16(6):426–429
7. Tomi AL, Belkhir R, Nocturne G, Desmoulin F, Berge E, Pavy S, Miceli-Richard C, Mariette X, Seror R (2016) Brief report: Monoclonal Gammopathy and risk of Lymphoma and multiple myeloma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 68(5):1245–1250. doi:10.1002/art.39534
8. McShane CM, Murray LJ, Landgren O, O'Rourke MA, Korde N, Kunzmann AT, Ismail MR, Anderson LA (2014) Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23(2):332–342
9. Lindqvist EK, Landgren O, Lund SH, Turesson I, Hultcrantz M, Goldin L, Björkholm M, Kristinsson SY (2016) History of autoimmune disease is associated with impaired survival in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Ann Hematol*. doi:10.1007/s00277-016-2859-8
10. Waddelow T, Kantarjian HM, Albitar M, Giles FJ (2003) Pilot study of recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc; Enbrel) in patients with refractory multiple myeloma: increase in plasma TNF alpha levels during treatment. *Leuk Res* 27(5):375–380
11. Prignano F, Pescitelli L, Ricceri F, Ermini A, Lotti T (2012) Development of MGUS in psoriatic patients: a possible undiagnosed event during anti-TNF-α-treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(11):1444–1448. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04216.x
12. Conti A, Esposito I, Lasagni C, Miglietta R, Padalino C, Fabiano A, Pellacani G (2014) Monoclonal gammopathy of undetermined significance in patients with psoriasis: is it really a side effect of biological therapy? *Drug Dev Res* 75(Suppl 1):S35–S37. doi:10.1002/ddr.21191
13. Di Lernia V, Ficarelli E, Lallas A, Possemato N, Chiarolanza I, Salvarani C (2015) Frequency of monoclonal gammopathy in psoriatic patients receiving anti-TNF therapy compared with patients taking conventional drugs: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(11):2262–2263. doi:10.1111/jdv.12565
14. Salliot C, Beaudoin C, Chaffuer K et al (2015) Prevalence and evolution of Monoclonal Gammopathy of undetermined significance in patients with rheumatoid arthritis treated with Abatacept: data from the ORA registry. *Ann Rheum Dis* 74(Suppl2):445
15. Néel A, Henry B, Barbarot S, Masseau A, Perrin F, Bernier C, Kyndt X, Puechal X, Weiller PJ, Decaux O, Ninet J, Hot A, Aouba A, Astudillo L, Berthelot JM, Bonnet F, Brisseau JM, Cador B, Closs-Propchette F, Dejoie T, de Korwin JD, Dhote R, Fior R, Grosbois B, Hachulla E, Hatron PY, Jardi H, Launay D, Loricac'h A, Pottier P, Moulis G, Serratrice J, Smail A, Hamidou M (2014) Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: a French multicenter study. *Autoimmun Rev* 13(10):1035–1041. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.031
16. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A (2007) Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 37(3):137
17. Matsuyama Y, Nagashima T et al (2011) Successful treatment of a patient with rheumatoid arthritis and IgA-kappa multiple myeloma with Tocilizumab. *Intern Med* 50:639–642
18. Kapoor P, Greipp PT, Morice WG, Rajkumar SV, Witzig TE, Greipp PR (2008) Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in multiple myeloma. *Br J Haematol* 141:135–148
19. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111(5):2516–2520
20. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS et al (2016) Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* 127(6):713–721. doi:10.1182/blood-2016-05-717777
21. Rajkumar V (2016) Myeloma today: disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 91(9):965