

Foto: Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

MULTIPLES MYELOM

Die Therapie ist im Umbruch

Nach langen Jahren des Stillstands stehen nun vielfältige Behandlungsoptionen und hocheffektive Wirkstoffkombinationen zur Verfügung. Sensitivere Diagnoseverfahren verbessern die Prognoseabschätzung und eignen sich zum Therapiemonitoring.

Myelomzellen
im Knochenmark,
blaues Zytoplasma,
exzentrisch
gelegene Zell-
kerne.

Das multiple Myelom (MM) war viele Jahrzehnte ungenügend therapierbar. Die Lebenserwartung der Patienten, die mit dem Zytostatikum Melphalan meist in Kombination mit dem Glukokortikoid Prednison im Zeitraum 1960–1990 behandelt wurden, betrug zirka 3 Jahre. Der Krankheitsverlauf bei diesen Patienten war durch eine zunehmende Resistenz des Myelomklons und eine steigende Insuffizienz des Knochenmarks geprägt.

Die Einführung der Hochdosistherapie gefolgt von der autologen Blutstammzelltransplantation Anfang der 1990er-Jahre hat die Remissionsrate erhöht und verlängerte das Leben der MM-Patienten, die sich in einem guten Allgemeinzustand befanden.

Mit Thalidomid, der ersten Substanz aus der Gruppe der Immunmodulatoren, wurde eine neue Ära der Behandlungsoptionen eröffnet. Heute sind Medikamente aus den Gruppen Zytostatika, Glukokortikoide, Immunmodulatoren, Proteasom-inhibitoren und monoklonale Antikörper zur Therapie des MM fest etabliert. Studiendaten zur Behandlung des MM mit

CAR-T-Zellen oder neuen Antikörperkonstrukten zeigen eine weitere Steigerung der Remissionstiefen.

Die Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) im Knochenmark und die Analyse der Krankheitsaktivität durch funktionelle Bildgebung mittels Kernspintomografie (MRT) und Positronen-emissionstomografie plus Computertomografie (PET-CT) gewinnen an Bedeutung.

Die Überführung der MRD-Negativität in Langzeitremissionen ist ein wichtiges aktuelles Therapieziel. Langzeitremissionen des MM von über 10 Jahren zeigen, dass eine Heilung des MM für eine Subgruppe von Patienten sehr wahrscheinlich ist.

Definition, Inzidenz, klinisches Bild

Das Plasmazellmyelom (WHO-Definition) wird meist als multiples Myelom bezeichnet. Das MM ist eine maligne Erkrankung der Plasmazellen. Die monoklonalen Myelomzellen im Knochenmark (*Abbildung oben*) sezernieren komplette und/oder inkomplette Immunglobuline (Leichtketten). Die monoklonalen Im-

munglobuline lassen sich im Serum und/oder Urin durch elektrophoretische Auftrennung als „M-Gradient“ (Grafik 3) quantifizieren. Im Serum kann die Konzentration der Kappa- und Lambda-Leichtketten mittels eines freien Leichtkettentests bestimmt werden. Für die Behandlungsindikation sind der Quotient und die Konzentration des Freelite®-Test ausschlaggebend.

Das symptomatische MM ist eine Systemerkrankung und durch Osteolysen, Nierenfunktionsverschlechterung, Anämie und/oder Hyperkalzämie gekennzeichnet. 2014 wurden Biomarker für die Diagnosesicherung des symptomatischen MM definiert (Tabelle 1). Abzugrenzen vom MM ist das solitäre Plasmozytom, das durch einen isolierten ossären oder extraossären Plasmazelltumor definiert ist.

Das MM ist die zweithäufigste hämatologische maligne Erkrankung in den westlichen Industriestaaten. Die Inzidenz liegt bei zirka 6 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner in Europa (1). Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose im Median circa 70 Jahre alt. Die mittlere Überlebenszeit konnte in den letzten 20 Jahren verdoppelt werden. So überleben Patienten durch initiale moderne Kombinationsmedikation und nach Hochdosistherapie im Median 8–10 Jahre; Patienten, die nicht intensiv behandelt werden, leben im Median 5 Jahre.

Die Symptome des MM wie Schwäche, Müdigkeit und Gewichtsverlust sind unspezifisch. Deshalb ist die Zeit bis zur Diagnosesicherung lang. Nach dem Auftreten der ersten Symptome beträgt die Zeit bis

zur Diagnose im Median 3 Monate. Aus retrospektiver Sicht der Patienten wird der Diagnosezeitraum sogar mit 6 Monaten angegeben. Bis zu 80 % der Patienten berichten über Knochenschmerzen. Weitere häufige Symptome des multiplen Myeloms sind Anämie (50 %), Nierenfunktionsverschlechterung (20 %) und Hyperkalzämie (bis zu 15 %).

Alle Patienten mit MM haben in ihrer Vorgeschichte eine monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS) und/oder ein „smoldering“ multiples Myelom (SMM), die aber aufgrund fehlender Symptome oftmals nicht diagnostiziert wurden. Die Differenzierung zwischen MGUS, SMM und MM ist in Tabelle 2 dargestellt.

Diagnostik

Die 2014 von der International Myeloma Working Group (IMWG) definierten Kriterien der Diagnosesicherung sind allgemein akzeptiert. Danach sind erforderlich (Tabelle 3):

- Untersuchungen des Blutes und des Urins,
- eine Knochenmarkpunktion beziehungsweise eine Biopsie des Tumors und
- eine Bildgebung des Skeletts (Tabelle 3).

Der Quotient der freien Leichtketten im Serum bedarf einer besonderen Kommentierung. Bei der Bestimmung der Konzentration der freien Leichtketten im Serum ist zu beachten, dass in Deutschland 3 unterschiedliche Tests genutzt werden. Die Ergebnisse dieser Laboruntersuchungen sind nicht 1:1 übertrag-

TABELLE 1

SLiM-CRAB-Kriterien des therapiepflichtigen multiplen Myeloms (2)

Myelomdefinierende Biomarker (SLiM-Kriterien)	Organschädigung (CRAB-Kriterien)
<ul style="list-style-type: none"> ● Klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark $\geq 60\%$ („sixty percent“) ● Ratio der freien Leichtketten im Serum (beteiligte/unbeteiligte Leichtkette) ≥ 100 („light chain“); die Konzentration der betroffenen freien Leichtkette muss dabei definitionsgemäß ≥ 100 mg/l betragen ● Im MRT ≥ 2 fokale Knochenmarkläsionen (mind. 5 mm Durchmesser) 	<ul style="list-style-type: none"> ● C: Hyperkalzämie: Serum-Kalzium $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl) oder $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) oberhalb der oberen Norm ● R: Nierenfunktionseinschränkung („renal insufficiency“): Kreatinin-Clearance < 40 ml/min oder Serum-Kreatinin > 2 mg/dl (> 177 μmol/l) ● A: Anämie: Hämoglobin > 2 g/dl unterhalb der unteren Norm oder < 10 g/dl ● B: Knochenläsionen („bone lesions“): mindestens 1 Osteolyse in CT, PET-CT oder Skelett-Röntgen

TABELLE 2

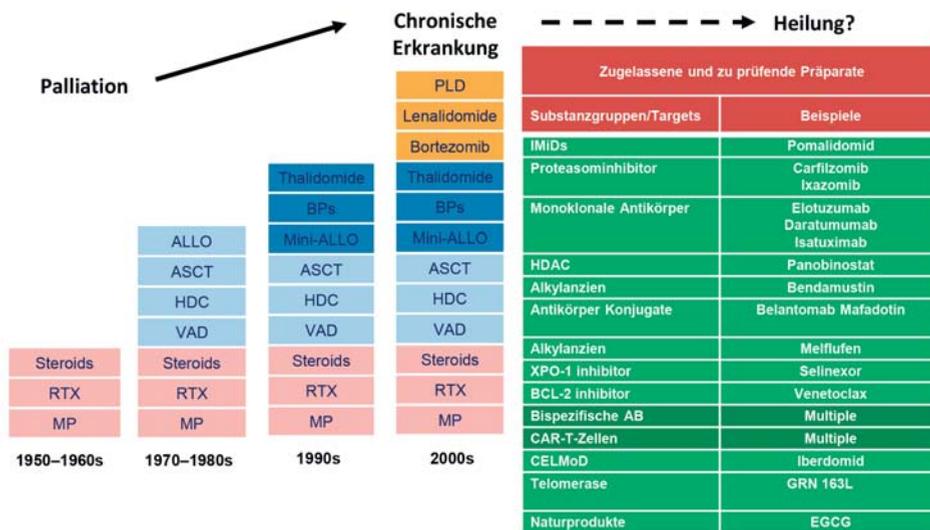
Diagnosekriterien zur Unterscheidung des symptomatischen behandlungspflichtigen MM vom „smoldering“ Myelom und von der MGUS (3)

	MGUS	Smoldering Myelom	Therapiepflichtiges MM
Monoklonales Protein	< 30 g/l i. S.; geringe Mengen (< 500 mg/24 h) i. U. möglich	≥ 30 g/l i. S.; ≥ 500 mg/24 h i. U. (bei Leichtkettenvariante)	Vorhanden im Serum und/oder im Urin
	und	und/oder	und/oder
Prozentualer Anteil der monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark	$< 10\%$	$\geq 10\%$ bis $< 60\%$	Vorhanden oder Plasmozytom
	und	und	und
SLiM-CRAB-Kriterien	Keine	Keine	Erfüllt

GRAFIK 2

Therapeutika zur Behandlung des multiplen Myeloms

Weiterentwicklung der therapeutischen Optionen



Naymagon L & Addul-Hay M. J Hematol Oncol 2016;9:52-72, adapted Januar 2021

bar. Die Definition der IMWG beruht auf den Analysen des Freelite®-Testes. Generell sollten die freien Leichtketten mit den angebotenen Serumtests nicht im Urin nachgewiesen oder quantifiziert werden. Die Schwankungsbreite der Ergebnisse dieser Untersuchungen im Urin ist zu groß. Es sollte die Quantifizierung des monoklonalen Proteins im Urin mittels Urineiweiß-Elektrophorese angestrebt werden.

Veränderungen im Knochenmark, die in der Regel als Läsionen oder diffuse Infiltration in der Kernspintomografie (MRT) beschrieben werden, sollten im Tumorboard besprochen werden. Dieser interdisziplinären Expertenrunde gehören Hämatologen/Onkologen, Radiologen, Unfallchirurgen/Orthopäden und Strahlentherapeuten an. Eine gefestigte Interaktion soll es mit Nephrologen, Neurologen und Kardiologen geben.

Bereits bei der Bildgebung beschreibt der Name Läsion kein klar definiertes MRT-Kriterium. Bei Unsicherheiten der Beurteilung der Läsionen sind Follow-up-Untersuchungen zu empfehlen oder bei einer drohenden Komplikation kann eine gezielte Knochen-/Knochenmarkbiopsie zur Diagnosefindung erfolgen. Goldstandard zur Beurteilung der Knochendestruktion ist die Low-dose-Computertomografie.

In Nordamerika wird oft die PET-Untersuchung angewendet, mit der stoffwechselaktive Herde in und außerhalb des Knochenmarks nachgewiesen werden können. Die PET-Untersuchung beim multiplen Myelom wird in Deutschland nur nach Antrag bei den Kostenträgern erstattet.

Prognosebestimmung

Die SLiM-Biomarker (Tabelle 1) korrelieren mit einer 80%igen Wahrscheinlichkeit, in 2 Jahren End-

organschäden zu erleiden. Deshalb ist für diese Patienten eine Therapie indiziert. Das „smoldering myeloma“ soll nach aktuellen Kriterien nicht behandelt werden. Studien sind aktiv, die einen frühen Therapiebeginn bei einem Hochrisiko-SMM prüfen.

Die Risikostratifizierung des smoldering multiplen Myeloms wird anhand eines Prognose-Scores vorgenommen. Mithilfe der Knochenmarkdiagnostik wird die prozentuale Infiltration beschrieben und eine Klassifikation in unreife oder reife Plasmazellen erreicht. Die aus dem Knochenmark aspirierten Myelomzellen sind durch Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (iFISH) zu untersuchen. Prognostisch ungünstige Aberrationen sind die 4;14-, 4;20- oder 14;16-Translokation, die 17p-Deletion oder die 1q21-Amplifikation (4). In Therapiestudien werden solche Hochrisikopatienten bereits gesondert, meist intensiver behandelt.

Um die Prognose der Patienten gut zu beschreiben, wird in der Regel die **Albuminkonzentration** und das **Beta-2-Mikroglobulin im Serum** in Kombination mit den **zytogenetischen Auffälligkeiten** genutzt. Eine weitere Möglichkeit ist die Addition der Laktatdehydrogenase-Konzentration, sodass mit dem revidierten R-ISS (Revised-International Staging System) (Tabelle 4) eine noch bessere Prognoseabschätzung möglich ist.

Erstlinientherapie

Symptomatische Myelompatienten sind zeitnah zu behandeln. Eine sofortige Therapie ist bei Hyperkalzämie oder akuter Niereninsuffizienz einzuleiten. Patienten mit positiven Biomarkern als alleinige Therapieindikation sind über die relative Therapieindikation aufzuklären. Bei Patienten mit einem einmaligen Leichtkettenquotienten > 100 ohne

Endorganschädigung oder weiteren positiven SLIM-Kriterien sollte eine zweite Messung erfolgen, um diesen Befund zu bestätigen. Zu beachten ist, welcher Labortest angewandt wurde. Patienten mit alleiniger Leichtkettenerhöhung im Serum und einer hohen Compliance können bei einer Trinkmenge von mehr als 2 Litern pro Tag auch engmaschig beobachtet werden.

Bei der Behandlung ist zu unterscheiden zwischen der alleinigen medikamentösen Therapie und einer Behandlung unter Einbeziehung der Hochdosistherapie gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation. Ein transplantationserfahrener Kollege sollte möglichst in diese Entscheidung einbezogen werden. Einen Überblick über die primäre Therapieoptionen gibt *Grafik 4*.

Für Patienten in gutem Allgemeinzustand bis 70 Jahre wird die Hochdosistherapie mit Melphalan empfohlen. Durch eine Induktionstherapie soll vor der Hochdosistherapie die Tumormasse reduziert werden. In Deutschland sind zum Beispiel eine Behandlung mit der Kombination Bortezomib (Velcade®)/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD) oder Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD) mögliche Induktionstherapien. Auch mit der Kombina-

tion von VTD mit dem monoklonalen Antikörper Daratumumab kann initial behandelt werden.

Bei Vorliegen einer Polyneuropathie soll das Thalidomid durch Cyclophosphamid ersetzt werden. Für den Ersatz des Thalidomids durch Lenalidomid (Revlimed®, VRD) liegt leider derzeit kein positives Votum der europäischen Zulassungsbehörde zur Behandlung vor Hochdosistherapie vor. Es ist zu erwarten, dass sich die Therapie mit VRD plus einem monoklonalen Antikörper in wenigen Jahren als Standard in Deutschland etabliert.

Die beiden deutschen Studiengruppen GMMG (German speaking Myeloma Multicenter Group) und DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) prüfen diese Therapieformen (VRD plus Antikörper) in großen multizentrischen Studien. Erste Ergebnisse dieser Studien werden in diesem Jahr erwartet. Nach der Hochdosistherapie hat sich eine Erhaltungstherapie etabliert. Als Standard und wird Lenalidomid empfohlen, es wird von den Krankenkassen vergütet.

Bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, wird mit modernen Medikamenten primär behandelt. Kombinationen mit 2 oder 3 Medikamenten sind der Standard. Hierbei ist insbesondere die Toxizität durch die

TABELLE 3

Labor- und Knochenmarkdiagnostik sowie Bildgebung beim multiplen Myelom zum Zeitpunkt der Diagnose

Labordiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Peripheres Blut: Blutbild mit Differenzialblutbild • Biochemische Parameter: Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium), glomeruläre Filtrationsrate, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, C-reaktives Protein (CRP), Laktatdehydrogenase (LDH) • Beta-2-Mikroglobulin, Gesamteiweiß, Albumin, Immunglobuline quantitativ (IgA, IgG, IgM), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Bilirubin, alkalische Phosphatase (AP) • Serumproteinelektrophorese, Immundefixationselektrophorese • Bestimmung freier Leichtketten im Serum (Freelite®-Test) • Urinuntersuchungen (24-Stunden-Sammelurin): Kreatinin-Clearance, Urinproteinelektrophorese oder quantitative Leichtkettenbestimmung (Kappa und Lambda), Immundefixationselektrophorese, Gesamtprotein, Albumin
Knochenmarkdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirationszytologie • Histologie (mit immunhistochemischer Sicherung der Leichtkettenrestriktion) • Molokulare Zytogenetik an CD138-angereicherten Plasmazellen mithilfe der interphase Fluoreszenz In-situ-Hybridisierung (iFISH) z. B.: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p13), +1q21 ≥ 3 Kopien → ungünstige Prognose
Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> • Low-dose-Ganzkörper-Computertomografie (ohne Kontrastmittel) zur Diagnostik von Osteolyesen, Osteopenie-Stabilitätsbeurteilung • MRT bei Verdacht auf extramedulläre Manifestationen und zur Abklärung der Behandlungsbedürftigkeit eines SMM

TABELLE 4

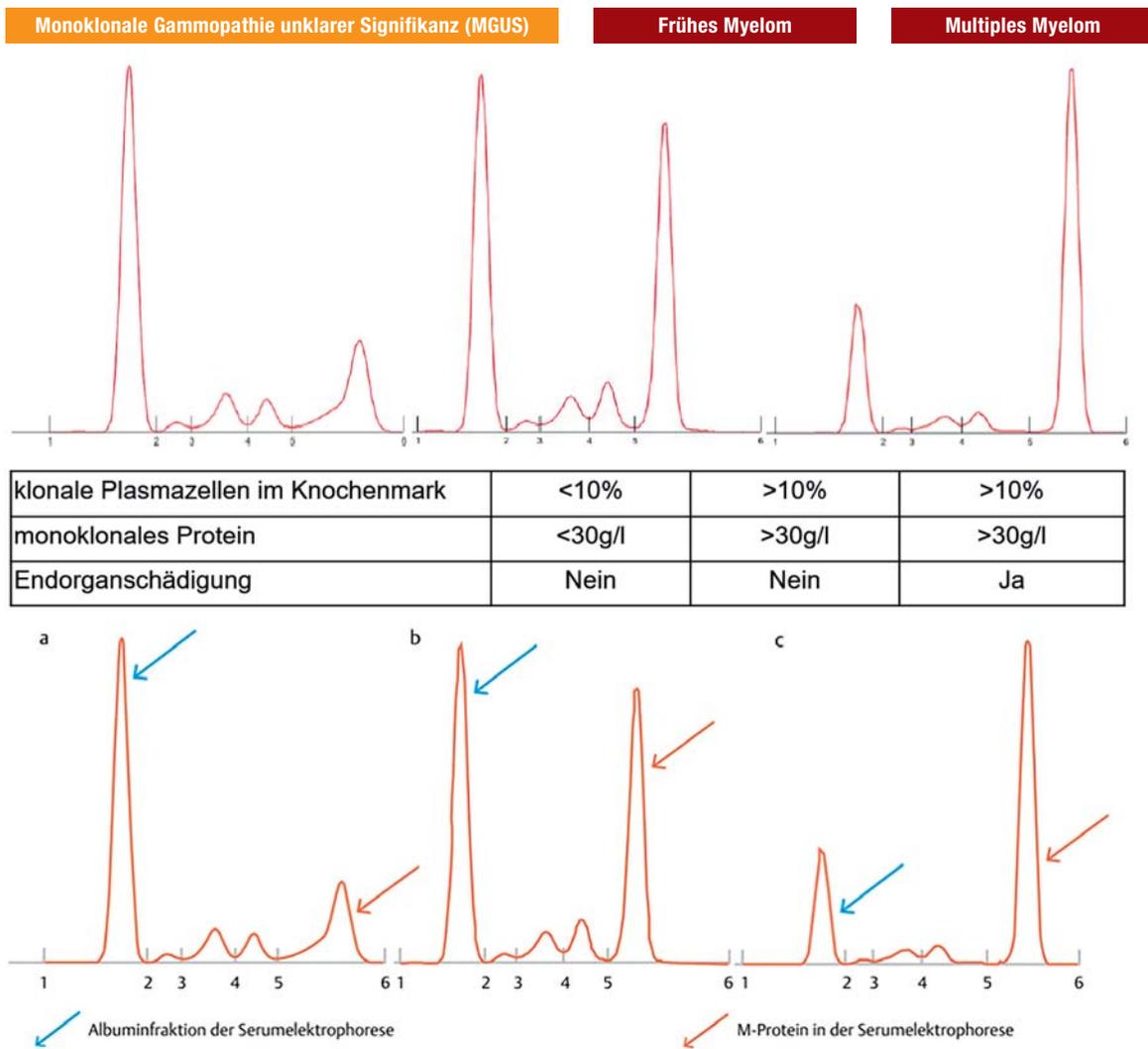
Stadieneinteilung und Prognoseabschätzung mit dem revidierten International Staging System (R-ISS) (5)

	R-ISS	5-Jahres OS (%)	5-Jahres-PFS (%)
Stadium 1 (wenn alle Kriterien erfüllt sind)	β2-Mikroglobulin <3,5mg/dl Albumin >3,5g/dl LDH nicht erhöht Keine zytogenetische Hochrisikokonstellation ^a	82	55
Stadium 2	Weder Stadium 1 noch 3	62	36
Stadium 3	β2-Mikroglobulin >5,5mg/dl sowie LDH erhöht oder zytogenetische Hochrisikokonstellation	40	24

^aZytogenetische Hochrisikokonstellation: Deletion 17p, Translokation t(4;14) oder t(14;16)
LDH Laktat-Dehydrogenase; PFS Progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben

GRAFIK 3

Serumelektrophoresen bei monoklonaler Gammopathie mit unbestimmter Signifikanz, „smoldering“ multiples Myelom und multiples Myelom



Das M-Protein in den Elektrophoresen ist durch einen Pfeil gekennzeichnet. Das Integral unter dem monoklonalen Protein nimmt vom MGUS zum SMM und zum MM zu.

Therapie zu beachten. Mehrere Scores zur Einschätzung der Patienten-Performance sind beschrieben und können angewendet werden.

Rezidivtherapie

Meist wird das Rezidiv aus kompletter Remission oder ein Krankheitsprozess laborchemisch diagnostiziert. Der Verlust der kompletten Remission allein ist keine Indikation zur Rezidivtherapie. Bei einem Krankheitsprogress mit einer Verdopplung der Konzentration des monoklonalen Proteins in kurzer Zeit (in 3–4 Monaten) sollte mit einer systemischen Therapie begonnen werden (6). Beim Nachweis der CRAB-Kriterien sollte zeitnah die Rezidivtherapie eingeleitet werden.

Die Wahl der Rezidivtherapie erfolgt nach Allgemeinzustand des Patienten unter Berücksichtigung

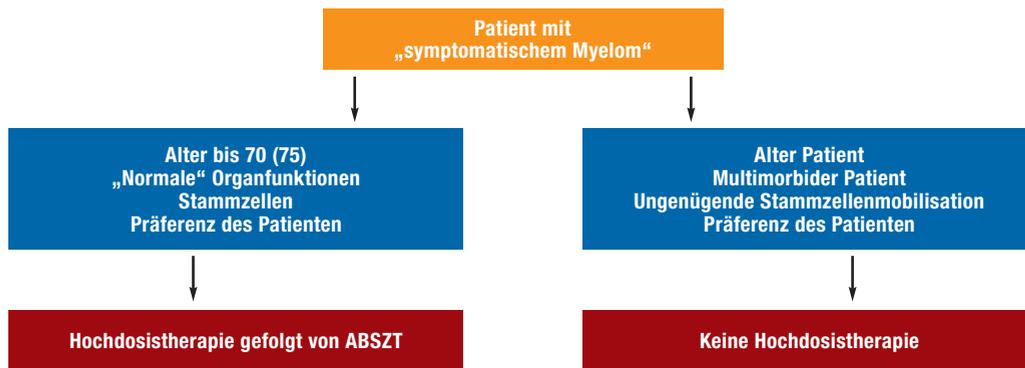
von Effektivität und Dauer der Remission sowie der Toxizität der vorhergehenden Behandlung. In den letzten Jahren wurden erfreulicherweise neue Substanzen zur Rezidivtherapie des multiplen Myeloms zugelassen, die die Prognose der Patienten weiter verbessern. Rezidivtherapien sind meist nicht durch einen „Head-to-head-Vergleich“ etabliert, sodass viele effektive Behandlungen zugelassen sind. Eine Ausnahme ist das Carfilzomib, das eine therapeutische Überlegenheit gegenüber Bortezomib in der Rezidivtherapie zeigte.

Supportivtherapie

Supportive Behandlungen tragen zur Therapieoptimierung und zur Lebensverlängerung bei (7). Die knochenstabilisierende Begleittherapie mit einem Bisphosphonat oder dem RANK-Ligand-Antikörper De-

GRAFIK 4

Multiples Myelom: initiale Therapie



Ludwig et al.: Post-ASH Dia 2020.

nosumab reduziert die Rate von Frakturen. Zoledronsäure konnte das Gesamtüberleben der MM-Patienten in einer britischen Studie verlängern.

Vor dem Therapiebeginn mit Bisphosphonaten oder Denosumab ist eine zahnärztliche Vorstellung notwendig, da ein schlechter Zahnstatus eine Kieferosteonekrose begünstigt.

Bestrahlung und elektive chirurgische Eingriffe können Frakturen verhindern oder durch die geplanten Operationen das Ausmaß der Knochenzerstörung reduzieren. Zur Prophylaxe von Infektionen sind Antibiotika bei der Therapieeinstellung empfohlen. Eine Behandlung mit Proteasominhibitoren sollte von Aciclovir als Prophylaxe begleitet sein. Die Vakzination der Patienten sollte konsequent, wenn möglich vor Therapiebeginn begonnen werden. Empfehlungen zur Vakzination gegen COVID-19-Infektionen sind publiziert und werden aktualisiert (8).

Fazit und Ausblick

- Das MM ist eine molekularbiologisch heterogene maligne Erkrankung. Die Analyse von Chromosomenveränderungen mittels iFISH ist etabliert.
- Teilweise werden therapeutische Entscheidungen bereits auf Basis der Zytogenetik getroffen.
- Die Ergebnisse von molekularbiologischen Untersuchungen wie Genexpressionen oder Mutationsanalysen werden in Studien prospektiv hinsichtlich der prognostischen Bedeutung untersucht.
- Aufgrund zunehmender serologischer Komplettremissionen werden in Studien regelhaft Untersuchungen zur „minimal residual disease“ (MRD) im Knochenmark durchgeführt (9).
- Durch die Kombination von 4 Medikamenten in der Primärtherapie kann bei über 50 % der Patienten eine MRD-Negativität erreicht werden. Bei der Beurteilung der MRD ist die Sensitivität der Methode und die Dauer der MRD-Negativität von besonderer Bedeutung.
- Die sequenzielle Bildgebung wird in Studien zur Analyse von Osteolysen und Läsionen zusätzlich angewendet.

- Die für Patienten günstigste Konstellation ist: anhaltende MRD-Negativität (z. B. 2 Jahre) bei einer Sensitivität von 10–6 und die Rückbildung von Läsionen in MRT oder PET-CT.
- Immunonkologische Studien zur Therapie mit CAR-T-Zellen belegen sehr hohe Remissionsraten (10) und verlängern das progressionsfreie Überleben. In diesem Jahr wird die Therapie mit CAR-T-Zellen beim multiplen Myelom in Deutschland zugelassen.
- Neue Antikörperkonstrukte werden eingeführt. Mit dem Antikörper Belamaf[®], der gegen das B-Zell-Entwicklungs-Antigen (BCMA) gerichtet und mit einem Toxin gekoppelt ist, kann bereits in Deutschland behandelt werden.
- Bispezifische Antikörper und weitere Antikörperkonstrukte befinden sich in Phase-3-Studien. Auch hier sind die Ansprechraten mit MRD-Negativität sehr hoch. Kombinationen dieser Immuntherapien mit anderen Substanzen werden geprüft.
- Neue Antigene werden als Zielstrukturen analysiert.
- Die Therapie des multiplen Myeloms befindet sich im Umbruch; eine Langzeitremission wird bei immer mehr Patienten erreicht.
- Es ist zu erwarten, dass das Myelom heilbar wird. ■
DOI: 10.3238/PersOnko.2021.03.19.03

Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und
Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Interessenkonflikt: Prof. Goldschmidt erhielt Beraterhonorare von den Firmen Janssen, Sanofi, Takeda Adaptive Biotechnology, Amgen, BMS, Celgene, Millenium Pharmaceuticals und Molecular Partner Zürich, außerdem Vortragshonorare von BMS, Sanofi, Janssen und GSK sowie als Honorarverantwortlicher Gelder für Forschung und klinische Studien von Janssen, Celgene, Sanofi, Takeda, Chugai und BMS.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit1121

Die Therapie ist im Umbruch

Nach langen Jahren des Stillstands stehen nun vielfältige Behandlungsoptionen und hocheffektive Wirkstoffkombinationen zur Verfügung. Sensitivere Diagnoseverfahren verbessern die Prognoseabschätzung und eignen sich zum Therapiemonitoring.

LITERATUR

1. Robert Koch-Institut: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): Krebs in Deutschland für 2015/2016, 12. Aufl., Berlin. <https://edoc.rki.de/handle/176904/6012.2> (last accessed on 11 February 2021).
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.
3. International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749–57.
4. Neben K, Lokhorst HM, Jauch A, et al.: Administration of bortezomib before and after autologous stem-cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion 17p. *Blood* 2012; 119: 940–8.
5. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al.: Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863–9.
6. Bärtsch MA: Neue Therapieoptionen für Patienten mit rezidivierendem Multiplem Myelom. *Karger Kompass Onkol* 2016; 3: 92–5.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (Leitlinienportal Onkopedia): Multiples Myelom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> (last accessed on 11 February 2021).
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.: COVID-19 Schutzimpfung bei Patient*innen mit aktiver Krebserkrankung. <https://www.dgho.de/aktuelles/news/news/2021/covid-19-schutzimpfung-bei-patient-innen-mit-aktiver-krebserkrankung> (last accessed on 11 February 2021).
9. Kriegsmann K, Hundemer M, Hofmeister-Mielke N, et al.: Comparison of NGS and MFC Methods: Key Metrics in Multiple Myeloma MRD Assessment. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (8): 2322.
10. Sellner L, Fan F, Giesen N, et al.: B-cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for multiple myeloma: Clinical experience and future perspectives. *Cancer* 2020; 147 (8): 2029–41.