

**RBP (Revlimid[®], Bendamustin und Prednisolon)
weist ein vorteilhaftes Sicherheits- und
Wirksamkeitsprofil bei rezidiviertem/refraktärem
Multiplem Myelom auf: Endergebnisse einer
klinischen Phase I-Studie OSHO – #077**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.**

**an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig**

**eingereicht von: Simone Heyn,
geb. Barthel am 22.10.1966 in Leipzig**

**angefertigt an/ in: Abteilung für Hämatologie und Internistische
Onkologie
Universitätsklinikum Leipzig
Johannisallee 32 A, 04103 Leipzig
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser**

**Betreuer: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser
Dr. med. Wolfram Pönisch**

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 20.03.2018

Zusammenfassung

Hintergrund: Während die Monotherapie mit Lenalidomid (Revlimid®) bei der Behandlung von rezidivierten/refraktären Patienten mit Multiplem Myelom (MM) bewährt ist, werden Kombinationstherapien mit Lenalidomid immer noch untersucht. In der vorliegenden Dosisfindungsstudie wurde eine Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid, Bendamustin und Prednisolon (RBP) an Patienten mit fortgeschrittenem MM getestet.

Methoden: Die erste Patientenkombi-Gruppe erhielt eine Anfangsdosis Lenalidomid von 10 mg/d d1-21, Bendamustin von 60 mg/m²/d d1-2 und Prednisolon von 100 mg/d d1-4.

Weitere Patientengruppen (jeweils 3-6 Personen) erhielten in Stufen eine steigende Lenalidomid-Dosis von 15, 20 sowie 25 mg und nach Erreichen von 25 mg Lenalidomid eine ansteigende Dosis Bendamustin von zunächst 60 mg/m² und dann 75 mg/m².

Ergebnisse: 21 Patienten (jeweils 3 in den ersten drei Dosierungsstufen und jeweils 6 in den beiden letzten Dosierungsstufen) wurden in dieser Phase-I-Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten mindestens 2 Zyklen der Therapie.

Zwei Patienten entwickelten eine dosislimitierende Hämatotoxizität, ein Patient bei 25 mg/d Lenalidomid in Kombination mit 60 mg/m² Bendamustin und ein Patient in der höchsten Dosierungsstufe (25 mg/d Lenalidomid in Kombination mit 75 mg/m² Bendamustin). Die maximal tolerable Dosis wurde nicht erreicht. 16 Patienten (76%) sprachen nach mindestens zwei Zyklen RBP mit 1 sCR, 1 nCR, 5 VGPR und 9 RP an. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 16 Monaten lag das PFS nach 18 Monaten bei 48% und OS bei 64%.

Schlussfolgerung: RBP mit einer Dosis von 25 mg Lenalidomid (d 1-21) und 75 mg/m² Bendamustin (d 1-2) ist gut verträglich bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MM.

Schlagwörter:

Rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom, Lenalidomid, Bendamustin, Prednisolon, Phase-I-Studie

Abstract

Purpose While the role of lenalidomide monotherapy in the treatment of relapsed/refractory patients with multiple myeloma (MM) is well established, combination therapies with lenalidomide are still under investigation. In the current dose finding study, a combination therapy of lenalidomide (Revlimid[®]), bendamustine and prednisolone (RBP) was tested in patients with advanced MM.

Methods The first cohort of patients received a starting dose of 10 mg/d d1-21 lenalidomide, 60 mg/m²/d d1-2 bendamustine and 100 mg/d d1-4 prednisolone. Escalation steps in cohorts of three (- six) patients increased the dose of lenalidomide to 15, 20 and 25 mg and after reaching 25 mg/d lenalidomide to increase bendamustine to 75 mg/m².

Results 21 patients (3 at each of the first three dose levels and 6 at each of the last two dose levels) were enrolled in this phase I study and all completed at least 2 cycles.

Two patients developed dose-limiting hematotoxicity: one patient at 25 mg/d lenalidomide combined with 60 mg/m² bendamustine and one patient at the highest dose level (25 mg/d lenalidomide in combination with 75 mg/m² bendamustine). The maximum tolerable dose was not reached. Sixteen patients (76%) responded after at least two cycles of RBP with 1 sCR, 1 nCR, 5 VGPR and 9 PR. After a median observation time of 16 months, PFS at 18 months was 48% and OS was 64%.

Conclusions RBP with a dose of 25 mg lenalidomide d 1-21 and 75 mg/m² bendamustine d 1-2 is well tolerated in patients with relapsed/refractory MM.

Keywords:

Relapsed/refractory multiple myeloma, lenalidomide, bendamustine, prednisolone, phase I study

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	II
Abstract	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Multiples Myelom.....	1
1.1.1 Terminologie.....	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Ätiologie	2
1.1.4 Pathogenese.....	2
1.1.5 Klinik	3
1.1.5.1 Symptome des Skelettsystems	3
1.1.5.2 Anämiesymptome	3
1.1.5.3 Nierenbeteiligung	4
1.1.5.4 Infektionen.....	4
1.1.6 Diagnostik	5
1.1.6.1 Labordiagnostik	5
1.1.6.1.1 Myelomproteindiagnostik	5
1.1.6.1.2 Blutbild.....	6
1.1.6.1.3 Nierenwerte	6
1.1.6.1.4 β2-Mikroglobulin	6
1.1.6.1.5 Knochenmarkdiagnostik	7
1.1.6.1.6 Knochenmarkmorphologie	7
1.1.6.1.7 Durchflusszytometrie.....	7
1.1.6.1.8 Zytogenetik	7
1.1.6.2 Radiologische Diagnostik	8
1.1.7 Diagnosekriterien, Differentialdiagnose, Klassifikation und Stadieneinteilung.....	9
1.2 Therapie	12
1.2.1 Konventionelle Chemotherapie	12
1.2.2 Neue Substanzen	13
1.2.2.1 Immunmodulatorische Substanzen.....	13
1.2.2.1.1 Thalidomid.....	13

1.2.2.1.2	Lenalidomid	14
1.2.2.1.3	Pomalidomid	14
1.2.2.2	Proteasom-Inhibitoren	15
1.2.2.2.1	Bortezomib	15
1.2.2.2.2	Carfilzomib	15
1.2.2.2.3	Ixazomib	16
1.2.2.3	HDAC-Inhibitoren	16
1.2.2.4	Monoklonale Antikörper	16
1.2.2.4.1	Daratumomab	17
1.2.2.4.2	Elotuzumab	17
1.2.3	Transplantationen	17
1.2.3.1	Autologe Stammzelltransplantation	17
1.2.3.2	Allogene Stammzelltransplantation	18
1.3	Zielstellung der Arbeit	19
2	Material und Methoden	21
2.1	Patienten	21
2.1.1	Einschlusskriterien	21
2.1.2	Ausschlusskriterien	23
2.2	Studiendesign	24
2.3	Behandlungsprotokoll	25
2.4	Definition des Therapieansprechens	26
2.5	Bestimmung der Therapieeffektivität und Toxizität	26
2.6	Statistische Methoden	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Patientencharakteristika	28
3.2	Dosiseskalation	30
3.3	Remission und Überleben	31
3.4	Toxizität	34
4	Diskussion	36
	Literaturverzeichnis	40
	Erklärung über den Anteil an der Promotionsarbeit	51
	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	52
	Danksagung	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei 21 Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Multiplem Myelom, welche mit RBP-Therapie behandelt wurden. Zwölf Patienten, die autologe oder autologe/allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten, wurden für das Erfassen des PFS am ersten Tag des Stammzellmobilisierungszyklus oder der Konditionierung zensiert	32
Abbildung 2: Kumulierter Prozentsatz der hämatologischen Remission nach jedem RBP-Zyklus	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group für MGUS und MM (International Myeloma Working Group 2003)	10
Tabelle 2: CRAB-Kriterien für die Definition des symptomatischen MM (International Myeloma Working Group 2003).....	10
Tabelle 3: Zusätzliche Kriterien des therapiepflichtigen MM (Rajkumar 2014)	11
Tabelle 4: Stadieneinteilung (nach Durie und Salmon 1975)	11
Tabelle 5: Risikoklassifikation der International Myeloma Foundation zur Prognoseabschätzung (ISS-Kriterien) (Greipp et al. 2005)	11
Tabelle 6: RBP – Dosisescalationsschema	25
Tabelle 7: Grundlegende Charakteristika der 21 Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren.....	29
Tabelle 8: Remissionsraten nach Behandlung mit RBP bei 21 Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Multiplem Myelom.	31
Tabelle 9: Auftreten hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizitäten, untersucht bei 21 Patienten.....	35

Abkürzungsverzeichnis

ASH	American Society of Hematology - Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie
BLD	Bendamustin, Lenalidomid (Revlimid) und Dexamethason
BP	Bendamustin, Prednisolon
BPV	Bendamustin, Prednisolon, Velcade (Bortezomib)
BSR	Blutsenkungsreaktion
CR	complete response – komplette Remission
CRAB	- Kriterien: Grenzwerte beim Multiplen Myelom zur Beurteilung der Krankheitsfolgen: C - erhöhtes Kalzium im Blut (hypercalcemia), R - Funktionsstörung der Niere (renal insufficiency), A - Blutarmut (anemia), B - Knochenbeteiligung (bone lesions)
CT	Computertomographie
DLT	dosislimitierende Toxizität
DSMM	Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FACS	fluorescence-activated cell sorting
FISH	Floureszenz-in-situ-Hybridisierung
FLK	Freie Leichtkette
FLKK	Freie Leichtkette Kappa
FLKL	Freie Leichtkette Lambda
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor - Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
HDAC	Histon-Deacetylase
HHV8	Humanes Herpesvirus 8
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
IgA	Immunglobulin A
IgD	Immunglobulin D
IgE	Immunglobulin E

IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMiDs	immunmodulatorische Substanzen
IRd	Ixazomib und Lenalidomid und Dexamethason
ISS	internationales Staging-System
Kd	Carfilzomib/Dexamethason
KRd	Carfilzomib/Lenalidomid und Dexamethason
MACS	magnetic activated cell sorting - magnetaktivierte Zellsortierung
MDRD	modification of diet in renal disease
MGUS	monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
Mitarb.	Mitarbeiter
MM	Multipl. Myelom
MP	Melphalan, Prednisolon
MPT	Melphalan, Prednisolon, Thalidomid
MPR	Melphalan, Prednisolon, Revlimid
MR	minor response – minimale Remission
MRT	Magnetresonanztomografie
MTD	maximum tolerable dose – maximal tolerable Dosis
nCR	near complete response – nahezu komplette Remission
ORR	overall response rate – Gesamtansprechrage
OS	overall survival – Gesamtüberleben
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	progression-free survival – progressionsfreies Überleben
PD	progressive disease – Progress der Erkrankung
PR	partial response – Partialremission
Rd	Revlimid (Lenalidomid) und Dexamethason
RAD	Revlimid (Lenalidomid) mit Adriamycin und Dexamethason
RBP	Revlimid (Lenalidomid), Bendamustin, Prednisolon
RD	Revlimid (Lenalidomid), Dexamethason
Rd	Revlimid (Lenalidomid), Dexamethason in reduzierter Dosis
VGPR	very good partial response – sehr gute partielle Remission
sCR	stringent complete response – stringente komplette Remission

SD	stable disease – stabile Erkrankung
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SWOG	Southwest Oncology Group
SZT	Stammzelltransplantation
TNT	time to next treatment – Zeit bis zur nächsten Therapie
ULN	Upper Limits of Normal
Vd	Velcade (Bortezomib) / Dexamethason
VMP	Velcade (Bortezomib), Melphalan, Prednisolon
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Multiples Myelom

1.1.1 Terminologie

Das Multiple Myelom (MM) ist eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Meist handelt es sich um einen multilokulären Befall (multipel) des Knochenmarkes (Myelom). Während früher der Begriff Plasmozytom als Synonym für das MM verwendet wurde, bezeichnet der Begriff Plasmozytom in der aktuellen Literatur das sehr seltene Krankheitsbild eines singulären Herdbefalles im Knochenmark oder extramedullär. Der früher in Deutschland verwendete Begriff „Morbus Kahler“ wird mittlerweile nicht mehr verwendet.

1.1.2 Epidemiologie

Der Anteil des MM beträgt ungefähr 1% aller malignen Erkrankungen. Während noch vor 20 Jahren von einer Inzidenz von 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner ausgegangen wurde (Anderson et al. 1998), liegt die aktuelle Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland bei ca. 7-9 pro 100.000 Einwohner (Krebs in Deutschland 2011/2012). Gründe für diese Zunahme der Zahl der Patienten mit neudiagnostiziertem MM könnten die höhere Lebenserwartung der Bevölkerung, eine verbesserte Diagnostik bei den meist älteren Patienten und eventuell auch eine echte altersstandardisierte Zunahme durch veränderte Umwelteinflüsse (chemische Umwelttoxene und Strahlenbelastung) sein. Es handelt sich typischerweise um eine Erkrankung des höheren Alters. Die Inzidenz der Erkrankung wächst mit zunehmendem Patientenalter. Das mediane Erkrankungsalter lag 2012 in Deutschland bei Männern bei 72 und bei Frauen bei 74 Jahren. Nur etwa 2% der Patienten erkrankten vor dem 45. Lebensjahr. Frauen sind etwas seltener betroffen als Männer. Das Verhältnis beträgt ca. 4:5.

1.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie des MM bleibt in den meisten Fällen ungeklärt. Widersprüchliche Ergebnisse liegen für den Einfluss von Pestiziden, Benzolen und anderen Erdölprodukten, viralen Infektionen, wie zum Beispiel HHV8 (Schönrich et al. 1998) sowie chronische Entzündungen vor. In Langzeitauswertung von Patientenverläufen nach den Atombombeneinsatz 1945 in Japan ist eine Strahlenexposition als ursächlicher Faktor sehr wahrscheinlich (Shimizu et al. 1990). Ursächlich für die Beobachtung eines familiär gehäuftem Auftretens der MM-Erkrankung könnte sowohl eine genetische Prädisposition als auch der gemeinsame Einfluss von Umweltnoxen oder Infektionen sein (Goldschmidt 2002). In der Mehrzahl der Fälle lässt sich jedoch keine Ursache für die Myelomerkrankung finden. Grund hierfür könnte auch der lange Zeitraum von 20-40 Jahren zwischen dem Einwirken möglicher Noxen und dem Ausbruch der Erkrankung sein.

1.1.4 Pathogenese

Das MM ist eine maligne Systemerkrankung, die laut Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2008 zu den reifzelligen B-Zell-Lymphomen gehört.

Es handelt sich um eine maligne monoklonale Erkrankung der lymphatischen Stammzellen mit einer Ausreifung bis zum reifsten B-Lymphozyten, der Plasmazelle.

Diese Zellen produzieren in der Regel vollständige monoklonale Immunglobuline (IgG, IgA, IgD und sehr selten IgM oder IgE), die im Blut als Myelomgradient (auch als monoklonaler Gradient oder Extragradiant bezeichnet) nachgewiesen werden können, oder Immunglobulinteilstücke, die als freie Leichtketten Kappa und Lambda (FLKK und FLKL) im Blut auftreten und als Bence-Jones-Paraprotein (Leichtketten) im Urin ausgeschieden werden.

Im Knochenmark findet sich eine diffuse und/oder herdförmige Infiltration dieser monoklonalen Plasmazellen.

1.1.5 Klinik

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung können folgende Hauptsymptome/Befunde auftreten: Knochenschmerzen inklusive Frakturen in 50-80%, Anämiesymptome in 20-60%, Niereninsuffizienz 20-50%, Hypercalciämie 10-20%, Infektionen 10-20%. Seltener werden ein Hyperviskositätssyndrom, Blutungen, eine Amyloidose (Ablagerung von körpereigenen, aber veränderten Eiweißen als winzige Eiweißfäden (Amyloid) im gesamten Körper oder neurologische Symptome beobachtet (Goldschmidt 2002; Peest 2012).

1.1.5.1 Symptome des Skelettsystems

Bei Diagnose liegen schon bei 50-80% der Patienten Knochenschmerzen, Osteolysen und/oder pathologische Knochenfrakturen vor (Ludwig 1986; Kyle et al. 2003). Ursache für diese Knochenveränderungen ist ein Missverhältnis zwischen dem durch Osteoblasten durchgeführten Knochenaufbau und dem durch Osteoklasten bedingten Knochenabbau (Roodman 2004). Meist kommt es in der unmittelbaren Nähe der Myelomzellen zu einem Knochenabbau. Bei diffuser Knochenmarkinfiltration durch Myelomzellen entwickelt sich daher ein generalisierter Abbau von Knochenstrukturen (Osteoporose). Liegt dagegen ein herdförmiger Myelombefall vor, führt dies zu einem fast vollständigen Knochenabbau innerhalb der unmittelbaren Umgebung dieser Herde mit Ausbildung von Lochstrukturen, den so genannten Osteolysen. Sowohl eine ausgeprägte Osteoporose als auch Osteolysen können frühzeitig und ebenso im weiteren Krankheitsverlauf zu pathologischen Frakturen führen. Meistens sind diejenigen Knochen betroffen, die auch im höheren Lebensalter noch viel blutbildendes Knochenmark enthalten. Nach Deicher (1997) ist der Schädel bei 80% der Patienten, die Brust- und Lendenwirbelsäule zu ca. 50%, das Becken und die Rippen zu ca. 40% und die proximalen Röhrenknochen der Extremitäten zu ca. 35-50% betroffen. Dagegen sind die kleineren Knochen, die nur wenig Knochenmark enthalten, wie zum Beispiel die Halswirbelsäule nur in ca. 5% der Patienten befallen.

1.1.5.2 Anämiesymptome

Eine Anämiesymptomatik besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei ungefähr 20-60% der Patienten (Meran 1999). Die betroffenen Patienten berichten über eine allgemeine Leistungsschwäche, Belastungsdyspnoe, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Ohrensausen und Schwindelgefühl. Die Haut und Schleimhäute erscheinen blass.

Die Anämie wird verursacht durch eine zytokinvermittelte Zurückdrängung der normalen Hämatopoese, insbesondere der Erythropoese durch den pathologischen Plasmazellklon. Bei einigen Patienten mit schwerer Nierenschädigung kann auch der dann auftretende Erythropoetinmangel Ursache für die Anämie sein.

1.1.5.3 Nierenbeteiligung

Bei ca. 20-50% der Patienten liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Nierenschädigung vor, die bei einigen Patienten bis zur Dialysepflichtigkeit führen kann. Der Hauptgrund für die Nierenbeteiligung ist eine Ablagerung von nephrotoxischen FLK in den Nierentubuluszellen mit nachfolgender Zellzerstörung, die so genannte Cast-Nephropathie (Dimipoulos et al. 2008). Weitere Schädigungsmechanismen der Nieren sind Amyloidablagerungen, eine Leichtkettennephropathie an den glomerulären Basalmembranen, ein Nierenbefall durch das Myelom sowie eine Niereninsuffizienz durch Hyperkalziämie, Hyperviskosität, Hyperurikämie und Dehydratation.

1.1.5.4 Infektionen

Häufige Komplikationen der Myelomerkrankung sind bakterielle und virale Infektionen (Jacobson & Zolla-Pazner 1986). Eine Hauptursache für die Infektionsneigung ist eine Reduktion der normalen polyklonalen Immunglobuline. Weiterhin kommt es aber auch zu Fehlfunktionen der T-Lymphozyten und NK-Zellen. Die häufigsten bakteriellen Infektionen sind Infektionen der oberen Atemwege bis zur Pneumonie sowie Harnwegsinfekte. Ein Übergang dieser Infektionen in eine Sepsis ist bei einem Teil der Patienten zu beobachten und kann im ungünstigsten Fall auch zum Tode führen. Oft kann sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch im weiteren Krankheitsverlauf eine Reaktivierung von Herpes Zoster-Viren auftreten. Klinisch manifestiert sich dies als Gürtelrose oder als generalisierte Herpes Zoster-Erkrankung, die im ungünstigen Fall auch zu einer Herpes Zoster-Encephalitis führen kann. Unter der Therapie mit Proteasomenhemmern nimmt die Rate von Herpes Zoster-Infektionen deutlich zu und kann bis zu 30% betragen (Tong et al. 2007).

1.1.6 Diagnostik

1.1.6.1 Labordiagnostik

1.1.6.1.1 Myelomproteindiagnostik

Bei der Mehrzahl der Patienten ist im Blut und/oder Urin ein pathologisches monoklonales Immunglobulin (auch M-Gradient, Myelomprotein oder Extragradiant genannt) nachweisbar. Vollständige monoklonale Immunglobuline bilden in der Serumelektrophorese einen schmalbasigen Extragradianten in der Gammafraktion (meist Hinweis auf ein IgG-Myelom) oder seltener einen breitbasigeren Extragradianten in der Betafraktion (meist bei IgA-Myelomen). Können die Plasmazellen keine vollständigen Immunglobuline mehr bilden, kommt es bei diesen Patienten zur vermehrten Produktion von monoklonalen FLK, die sich entweder mittels des Freelite-Tests im Serum oder mittels Elektrophorese oder immunologischer Leichtkettenmessung im Urin nachweisen lassen. Die Proteinelektrophorese im Serum stellt die zentrale Methode zur Quantifizierung und zur Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit IgG- oder IgA-Myelom dar. Mittels immunologischer Methoden (Immundefixation und Immunelektrophorese) kann der immunologische Subtyp des Myelomproteins im Blut oder Urin bestimmt werden. Die Immundefixation weist eine wesentlich höhere Sensitivität beim Nachweis geringer Myelomproteinkonzentrationen im Serum oder Urin auf und kann daher auch bei Therapieverlaufsbeurteilung im Sinne des Nachweises einer kompletten Remission eingesetzt werden. Die quantitative Bestimmung der monoklonalen Immunglobuline im Serum mittels radialer Immundiffusion nach Mancini oder mittels Nephelometrie ist als semiquantitative Methode zu werten, kann aber im Ausnahmefall zur Quantifizierung des Myelomproteins beim IgA-Myeloms eingesetzt werden, wenn sich dort kein M-Gradient in der Elektrophorese eindeutig abgrenzen lässt.

In den letzten Jahren wurde ein Testsystem für den Nachweis von pathologischen Schwereketten etabliert, dessen Stellwert für die Quantifizierung von Myelomproteinen noch weiter evaluiert werden muss.

1.1.6.1.2 Blutbild

Bei 20-60% der Patienten liegt bei Erstdiagnose eine meist normochrome Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 10g/dl vor. Während zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Anämie in der Regel krankheitsbedingt ist, kann im weiteren Behandlungsverlauf (insbesondere bei fortgeschrittenen Therapielinien) eine Anämie auch kumulativ medikamententoxisch verursacht sein. Im Blutausschrieb kann es bedingt durch das Myelomprotein zu einer „Geldrollenbildung“ kommen. Im Differentialblutbild sind initial nur bei wenigen Patienten Plasmazellen nachweisbar. Wenn der Plasmazellanteil im peripheren Blut größer 20% bei einem Absolutwert von größer 2 Gpt/l ist, liegt eine Plasmazelleukämie vor. Wenn sich im fortgeschrittenem Krankheitsverlauf eine Plasmazelleukämie entwickelt, ist dies als prognostisch besonders ungünstig einzuschätzen. Eine erhöhte Blutungsneigung kann sowohl durch eine Thrombozytopenie als auch eine meist durch das Myelomprotein bedingte Gerinnungsstörung hervorgerufen werden.

1.1.6.1.3 Nierenwerte

Da eine myelombedingte Nierenschädigung bei vielen Patienten beobachtet wird, sollte sowohl bei Diagnosestellung als auch im Verlauf die Kreatininkonzentration im Serum, die Kreatininclearance und der Harnstoff bestimmt werden. Die Nierenfunktion kann aber auch sekundär durch eine Hyperkalzämie oder Hyperurikämie verschlechtert werden.

1.1.6.1.4 β 2-Mikroglobulin

Das β 2-Mikroglobulin ist eine kleine Proteinuntereinheit des HLA-Komplexes und ist bei lymphatischen Systemerkrankungen mit einem gesteigerten Zellumsatz erhöht. Myelomerkrankungen mit einer deutlich erhöhten Zellproliferation sind als prognostisch ungünstig einzuschätzen.

Zusätzlich kann bei einer Niereninsuffizienz die renale Elimination des β 2-Mikroglobulins gestört sein, so dass es zu einem Anstieg des Wertes im Serum kommt. Ein hohes β 2-Mikroglobulin ist als ungünstiger Prognoseparameter zu bewerten, da er sowohl auf eine prognostisch ungünstige Zellproliferation als auch auf eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion hinweist.

1.1.6.1.5 Knochenmarkdiagnostik

1.1.6.1.6 Knochenmarkmorphologie

Die Bestimmung des Plasmazellgehaltes im Knochenmark wird üblicherweise mittels Gewinnung eines Knochenmarkbiopsiezyinders durchgeführt. In dieser histologischen Untersuchung können neben der Quantität und Morphologie der Plasmazellen auch immunhistochemische Untersuchungen, eine Bestimmung der Plasmazellproliferation (Labeling-Index oder Ki-67-Färbung) und eine Beurteilung der übrigen Hämatopoese und des Verteilungsmusters der Plasmazellen im Knochenmark erfolgen (Bartl und Frisch 1998).

Da auf Grund der meist weichen Knochenstrukturen bei Myelompatienten häufig kein qualitativ hochwertiger Knochenmarkbiopsiezyinder gewonnen werden kann, besteht bei einem Teil der Patienten die Notwendigkeit, die Plasmazellquantifizierung mittels Aspirationszytologie durchzuführen.

1.1.6.1.7 Durchflusszytometrie

Die Quantifizierung atypischer Plasmazellen im Knochenmarkspirat beim multiplen Myelom wird meistens durch einen durch Blutbeimengungen verursachten Verdünnungseffekt beeinflusst. Damit wird der Plasmazellinfiltrationsgrad zu niedrig angegeben. Eine weitere Fehlerquelle der Plasmazellquantifizierung ist in einem häufig ungleichmäßigen Verteilungsmuster der Plasmazellen im Knochenmark zu sehen. Insbesondere bei herdförmigem Befall kann abhängig von der Punktionsstelle eine sehr hohe Streubreite bei dem nachgewiesenen Plasmazellinfiltrationsgrad bestehen. Von einem erfahrenen Zytologen ist der Reifegrad der atypischen Plasmazellen in der Regel gut zu bestimmen. Mittels immunologischer Anreicherung der Plasmazellen (FACS oder Säulentrennung) kann eine ausreichende Plasmazellkonzentration für die jetzt als Diagnostikstandard anzusehenden genetischen Untersuchungen erreicht werden.

1.1.6.1.8 Zytogenetik

Mittels konventioneller karyotypischer Untersuchung können nur bei ca. einem Drittel der Patienten genetische Veränderungen nachgewiesen werden. Ursache dafür ist die eingeschränkte In-vitro-Proliferationsrate der Myelomzellen, so dass Chromosomenbänderungsanalysen nur bei wenigen Myelompatienten technisch möglich sind. Mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) kann bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine genetische Veränderung nachgewiesen werden (Neben 2012).

Bei diesen Untersuchungen kann mittels Anreicherung der Plasmazellen unter Verwendung einer magnetaktivierten Zellsortierung (MACS) für CD138-positive Zellen die Sensitivität deutlich verbessert werden. Unter Verwendung dieser Untersuchungen kann eine prognostisch günstige Gruppe mit meist hyperdiploiden Chromosomensatz oder t(11;14) von einer prognostisch deutlich schlechteren Hochrisikogruppe (t(4;14), t(14;16), t(14;20), TP53-Deletion) abgegrenzt werden. Die Umsetzung dieser prognostischen Erkenntnisse in neue differente Therapiestrategien steht derzeit noch unter Diskussion.

1.1.6.2 Radiologische Diagnostik

Der Nachweis pathologischer Knochenveränderungen kann mittels des klassischen Skelettröntgens („Pariser Schema“), der Computertomografie (Ganzkörper-CT), der Magnetresonanztomografie (MRT) oder der Positronenemissionstomografie (PET) erfolgen (Dimopoulos et al. 2009). Die Knochenszintigrafie ist zum Nachweis von Osteolysen ohne Regenerationszonen nicht geeignet und sollte prinzipiell vermieden werden. Die klassische Methode, die auch derzeitig noch die Grundlage der meisten multizentrisch durchgeführten Phase-III-Studien ist, stellt das Skelettröntgen als so genannter Goldstandard dar. Nachteil dieser Methode ist jedoch die lange Untersuchungszeit, die für die Durchführung der ca. 20 Einzelaufnahmen benötigt wird und die durch die Lagerung bedingte hohe Patientenbelastung. Während größere Knochenschädigungen relativ sicher erkannt werden, besteht die Gefahr, dass bei eingeschränkter Sensitivität der Methode kleinere Knochenläsionen, zum Beispiel an kritischen Regionen wie der Halswirbelsäule, übersehen werden. Daher hat sich in den letzten Jahren zunehmend die Ganzkörper-CT-Untersuchung als neuer Diagnostikstandard durchgesetzt. Durch den Einsatz moderner CT-Geräte konnte die erforderliche Strahlenbelastung drastisch gesenkt werden. Für die Knochenagnostik ist kein Einsatz von potentiell nierenschädigenden Kontrastmitteln notwendig. Da die Untersuchungszeit nur wenige Minuten beträgt und oft schmerzhaft Patientenumlagerungen wegfallen, ist diese Untersuchung inzwischen wesentlich patientenfreundlicher. Während im CT die Kompaktastrukturen meist besser dargestellt werden können, weist das MRT eine höhere Sensitivität beim Nachweis von Knochenmarkveränderungen und Weichteiltumoren auf. Dies kann insbesondere bei Myelombefall im Bereich der Wirbelsäule mit potentiellen Schädigungen des Rückenmarkes von großer Bedeutung sein. Obwohl mittels PET-CT-Untersuchung die diagnostischen Möglichkeiten zum Nachweis von Knochenveränderungen und Myelomherden erweitert werden können, steht uns diese Methode in Deutschland nur in Ausnahmesituationen zur Verfügung.

1.1.7 Diagnosekriterien, Differentialdiagnose, Klassifikation und Stadieneinteilung

Die aktuelle Unterscheidung der unterschiedlichen Krankheitsbilder monoklonale Gammopathie mit unklarer Signifikanz (MGUS), Smoldering Myelom und symptomatisches Myelom erfolgt nach den 2003 definierten Kriterien (siehe Tabelle 1). Eine erste Stadieneinteilung des MM wurde 1975 von Durie und Salmon publiziert (siehe Tabelle 4). Diese von vielen Kollegen immer noch verwendete Einteilung kann sowohl zur Einschätzung der Therapiebedürftigkeit als auch zur Prognosebeurteilung eingesetzt werden. Während Patienten im Stadium I asymptomatisch waren und daher nicht systemisch behandelt werden sollten, bestand bei Patienten im Stadium III (fortgeschrittene Knochenstrukturen, Hyperkalziämie, Anämie oder stark erhöhtes Myelomprotein) die Indikation zum zügigen Therapiebeginn. Unklar war die Entscheidung, ob im Stadium II schon eine Therapienotwendigkeit bestand. In vielen Studien wurde daher erst ab einem Stadium II mit Progress des Myelomproteins behandelt. Eine weitere Indikation zur Therapie war eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion mit einem Anstieg des Kreatininwertes auf das Doppelte des oberen Normwertes (Zusatzbezeichnung B in der Angabe des Stadiums). In den folgenden Jahrzehnten setzte sich die Anschauung durch, dass der sehr seltene Fall einer alleinigen ausgeprägten Erhöhung des Myelomproteins ohne klinische Symptomatik keine Therapiebedürftigkeit darstellte. Daher wurden dann die so genannten CRAB-Kriterien 2003 definiert (siehe Tabelle 2). Die CRAB-Kriterien spiegeln im Wesentlichen die Hauptsymptome nach Durie und Salmon (Knochenstrukturen, Hyperkalziämie, Anämie und Einschränkung der Nierenfunktion) wieder, ohne dass jedoch eine alleinige Erhöhung des Myelomproteins Berücksichtigung fand. Eine Beurteilung der Prognose ist an Hand der CRAB-Kriterien nicht möglich. In den Folgejahren wurde unter Einfluss der neuen Substanzen die alleinige Beschränkung auf die CRAB-Kriterien zur Definition der Therapiebedürftigkeit zunehmend in Frage gestellt (Mateos et al 2013). 2014 wurden daher die CRAB-Kriterien mit weiteren Biomarkern erweitert (siehe Tabelle 3). Das 2005 eingeführte internationale Staging-System (ISS) erlaubt mit den einfachen reproduzierbaren Laborparametern β 2-Mikroglobulin und Albumin eine repräsentative Beurteilung der Prognose (siehe Tabelle 5).

Diagnosekriterien	MGUS	Smouldering MM	Symptomatische MM
Monoklonales Protein	< 30 g/l im Serum	>30 g/l im Serum, geringe Mengen (< 1 g/24 h) im Urin möglich	vorhanden im Serum u/o Urin
	und	und	und
Anteil monoklonaler Plasmazellen im KM	< 10%	meist > 10%	meist > 10% oder Plasmozytom
	und	und	und
Organschädigung nach CRAB-Kriterien (s.u.)	keine	keine	Organschädigung oder Biomarker positiv

Tabelle 1: Diagnosekriterien der International Myeloma Working Group für MGUS und MM (International Myeloma Working Group 2003)

Definition des therapiepflichtigen MM:

Prozentualer Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark > 10% oder durch Biopsie nachgewiesenes Knochen- oder extramedulläres Plasmozytom

und

eines oder mehrere der folgenden, das Myelom definierenden Ereignisse:

- Endorganschäden (mindestens eines der folgenden vier):
 - C** = Kalziumkonzentration im Serum > 11 mg/dl (oder 0,25 mmol/l über NW)
 - R** = Niereninsuffizienz (Kreatinin >2 mg/dl oder Krea-Clearance <40 ml/min)
 - A** = Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dl oder 2 g/dl unter NW)
 - B** = Knochenerkrankung (eine oder mehrere Osteolysen nachgewiesen durch Projektionsradiografie, CT oder PET-CT)

Tabelle 2: CRAB-Kriterien für die Definition des symptomatischen MM (International Myeloma Working Group 2003)

Biomarker (mindestens ein Biomarker nachweisbar)

- Anteil der klonalen Plasmazellen im Knochenmark > 60 %
- Free light chain ratio (involved : uninvolved) > 100
- mehr als eine fokale Läsion im MRT > 5 mm

Weitere Tx-Indikationen: symptomatische Hyperviskosität, Infektneigung, Amyloidose.

Tabelle 3: Zusätzliche Kriterien des therapiepflichtigen MM (Rajkumar 2014)

I	Hb > 10g/dl, normales Serumkalzium, max. eine Osteolyse, monoklonales Protein im Serum niedrig IgG < 50 g/l, IgA < 30 g/l), Bence-Jones-Protein im Urin < 4 g/24h
II	weder Stadium I noch Stadium III
II	Hb < 8,5 g/dl, Serumkalzium > 12 mg/dl (> 3 mmol/l), ausgeprägte Knochendestruktion (Osteolysen/Osteoporose), monoklonales Protein im Serum hoch IgG > 70 g/l, IgA > 50 g/l), Bence-Jones-Protein im Urin > 12 g/24 h
Subklassifikation nach Nierenfunktion:	
A	normale Nierenfunktion (Kreatinin im Serum < 2 mg/dl)
B	eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin im Serum > 2 mg/dl)

Tabelle 4: Stadieneinteilung (nach Durie und Salmon 1975)

	Kriterium	mÜLZ (Mon.)
I	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin \geq 35 g/l	62
II	β_2 -Mikroglobulin < 3,5 mg/l und Albumin < 35 g/l oder β_2 -Mikroglobulin $3,5 \leq 5,5$ mg/l	44
III	β_2 -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	29

Tabelle 5: Risikoklassifikation der International Myeloma Foundation zur Prognoseabschätzung (ISS-Kriterien) (Greipp et al. 2005)

1.2 Therapie

1.2.1 Konventionelle Chemotherapie

Mit der Entwicklung des alkylierenden Medikamentes Sarcolysin (Larionov et al. 1955) konnte erstmals eine erfolgreiche systemische Therapie des MM durchgeführt werden. Eine Weiterentwicklung stellte in den Folgejahren das Melphalan (L-Sarcolysin) dar. In den 60er Jahren wurde dann die Kombination von Melphalan und Prednisolon (MP-Schema) zur Behandlung des MM eingeführt (Alexanian et al. 1969). Das MP-Schema stellte dann über 40 Jahre den Goldstandard der Myelomtherapie dar.

In den 70er und 80er Jahren wurde eine große Zahl verschiedener Kombinationschemotherapieprotokolle entwickelt. Diese führten meist zu höheren Remissionsraten und einem verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS). Allerdings wurde dies unter Inkaufnahme einer deutlich höheren Toxizität erreicht und das Gesamtüberleben (OS) blieb unbeeinflusst (Gregory et al 1992). Daher blieb der Einsatz dieser intensiveren Protokolle in der Regel auf Hochrisiko-Myelom-Patienten beschränkt.

Mit Bendamustin wurde eine für die Myelombehandlung sehr interessante Substanz ab 1962 in Jena entwickelt (Anger et al. 1969). Allerdings fehlten in der DDR die Voraussetzungen für ein großes medizinisches Entwicklungsprogramm für diese Substanz, so dass der Einsatz zunächst nur sporadisch erfolgte. Nach der deutschen Wiedervereinigung war auf Grund der fehlenden Studiendaten, wie bei vielen Medikamenten in Europa, die vor 1980 entwickelt wurden, eine Nachzulassung erforderlich. Neben verschiedenen Phase-I-Studien zum Beispiel für den Einsatz von Bendamustin bei Niereninsuffizienz (Preiss et al. 2003) wurden 1994 zwei Phase-III-Studien bei indolenten Lymphomen (Herold et al. 2006) und beim Multiplen Myelom (Pönisch et al. 2006) gestartet, die zur deutschen Nachzulassung und im Weiteren auch zur europäischen Zulassung des Bendamustins geführt haben. In der Myelomstudie wurde die Kombination Bendamustin/Prednisolon (BP) mit dem alten Therapiestandard Melphalan/Prednisolon (MP) verglichen. Bei ähnlicher Gesamtansprechrate (ORR) von 75% für BP und 70% für MP erreichte man für BP eine signifikant höhere Rate von kompletter Remission (CR) nach den SWOG-Kriterien (32% versus 13%, $p=0,007$). Bei kürzerer Therapiedauer bis zum maximalen Ansprechen wurde ein ca. 4 Monate längeres PFS beobachtet. Da es sich um eine Überkreuzungsstudie handelte, konnte kein Unterschied im OS gefunden werden. In dieser Studie wurde erstmals das 2-Tage-Applikations-Schema für das Bendamustin eingesetzt, das sich rasch als Applikationsstandard für Bendamustin in allen Indikationen durchgesetzt hat. In der Rezidiv-Situation wurde von Knop et al. 2005 eine Phase-I-Dosiseskalations-Studie mit Bendamustin bei 31 Myelompatienten durchgeführt. Die maximal tolerable Dosis (MTD) lag bei $100\text{mg}/\text{m}^2$ an 2 aufeinander folgenden Tagen. In dieser Studie lag die Remissionsrate größer oder gleich einer minimalen Remission (MR) bei 55% mit einem PFS von 26 Wochen.

1.2.2 Neue Substanzen

Unter konventioneller Chemotherapie lag die mittlere Überlebenszeit der Myelompatienten in der Regel zwischen 3 und 5 Jahren (Ferlay et al. 2004). Die Einführung von Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib in die Standardtherapie hat einen positiven Effekt auf die Remissionsraten und auch auf das Überleben von Patienten mit MM (Kumar et al. 2008).

1.2.2.1 Immunmodulatorische Substanzen

1.2.2.1.1 Thalidomid

Als erste dieser neuen Substanzen wurde Thalidomid in der Behandlung rezidivierender Myelompatienten eingesetzt (Glasmacher et al. 2005) und führte zu einer deutlichen Verbesserung der Remissionsraten und des OS im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie. Bei neudiagnostizierten Patienten wurde die konventionelle MP-Chemotherapie mit Thalidomid erweitert. Auch hier konnte ein signifikanter Benefit für das OS beobachtet werden (Fayers et al. 2011), so dass MPT als ein neuer Therapiestandard für ältere Myelompatienten definiert wurde. In einer Phase-I-Rezidivstudie wurde bei einer festgelegten Bendamustindosis (60mg/m^2 d 1, 8 und 15) die Thalidomiddosis von 50 auf 200 mg pro Tag gesteigert (Pönisch et al. 2008). Diese Therapie war sehr gut verträglich, so dass eine MTD nicht erreicht werden konnte. Allerdings ließ sich mit einer höheren Thalidomiddosis nicht die Wirksamkeit steigern, so dass die optimale Dosierung von Thalidomid bei 100 mg pro Tag in dieser Kombination liegt, um langfristige Thalidomidtoxizität zu vermeiden. Die ORR lag bei 86% mit einem PFS von 11 Monaten und einem OS von 19 Monaten. Im Gegensatz dazu lag in drei später durchgeführten Kombinationsstudien mit Bendamustin, Thalidomid und Dexamethason bei intensiver vorbehandelten Patienten die ORR zwischen 26 und 42%, das PFS zwischen 3 und 8 Monaten und das OS zwischen 7 und 13 Monaten (Grey-Davies et al. 2012; Lau et al. 2015; Schey et al. 2015).

1.2.2.1.2 Lenalidomid

Eine Weiterentwicklung der immunmodulatorischen Substanzen (IMiDs) stellt das Lenalidomid dar. Diese Substanz weist bei nur gering veränderter chemischer Struktur eine deutlich stärkere tumorizide und immunmodulatorische bei gleichzeitig geringerer antiangiogenetischer Wirkung auf und dass bei einer wesentlich geringeren neurologischen Toxizität.

In zwei großen Phase-III-Studien, die in Nordamerika (MM-009) und in Europa (MM-010) zum Vergleich der Kombination Lenalidomid/Dexamethason mit einer Dexamethason-Monotherapie bei rezidivierten/refraktären Myelompatienten durchgeführt wurden, konnte eine signifikante Verbesserung der Wirksamkeit gezeigt werden (Dimopoulos et al. 2009b). In der Langzeitauswertung von 2009 lag die ORR für Lenalidomid/Dexamethason bei 60,6% einschließlich einer CR-Rate von 15% bei einem PFS von 13,4 Monaten. Auf Grund dieser Studienergebnisse erfolgte schon 2007 die europäische Zulassung der Kombination Lenalidomid/Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Die Kombination von Lenalidomid mit Adriamycin und Dexamethason (RAD) wurde in einer Phase-I/II-Studie durch die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) bei rezidivierten MM-Patienten untersucht und ergab ein ORR von 70% einschließlich einer Rate von kompletten/sehr guten partiellen Remissionen (CR/VGPR-Rate) von 58% (Knop et al. 2009). In dieser Studie machte die hohe Rate von Neutropenien den regelmäßigen Einsatz von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) erforderlich. Seit 2015 ist auch bei unbehandelten Myelompatienten die Kombination Revlimid/Dexamethason (Rd) (MM-020, Benboubker et al. 2014) und die Kombination Melphalan/Revlimid/Dexamethason (MPR) (MM-015, Dimopoulos et al. 2013) gebräuchlich.

1.2.2.1.3 Pomalidomid

Pomalidomid stellt ein weiteres IMiD dar. Im Vergleich mit Lenalidomide verfügt es über eine stärkere antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung und im Vergleich mit Thalidomid über eine vergleichbare antiangiogenetische Wirkung. In der MM-003-Studie wurde Pomalidomid kombiniert mit low-dose Dexamethason verglichen mit Hochdosisdexamethason bei mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten MM-Patienten (San Miguel et al. 2013). Im Pomalidomid-Arm konnte das PFS im Vergleich zum Dexamethason-Arm bei den stark vorbehandelten Patienten verdoppelt werden (4 Monate versus 1,9 Monate).

1.2.2.2 Proteasom-Inhibitoren

1.2.2.2.1 Bortezomib

Bortezomib ist ein dipeptidischer Proteasomeninhibitor der pro-apoptotische und anti-proliferative Effekte aufweist. In einer Phase-III-Studie (APEX-Studie) konnte eine signifikante Steigerung der ORR von Bortezomib/Dexamethason gegenüber Dexamethason-Monotherapie mit 38% (6% CR) versus 18% (< 1% CR) erzielt werden. Das PFS war mit 6,2 Monaten im Vergleich zu 3,5 Monaten gleichfalls besser für die mit Bortezomib behandelten Patienten. Im weiteren Verlauf wurde Bortezomib mit verschiedenen Kombinationspartnern (konventionelle Chemotherapeutika oder andere neue Substanzen) in klinischen Studien insbesondere bei jüngeren Patienten im Zusammenhang mit einer autologen Stammzelltransplantation untersucht (Sonneveld et al. 2013). Die Kombination von Bendamustin mit Bortezomib und Kortikosteroiden wurde in zwei zeitgleich durchgeführten Studien bei neu diagnostizierten MM-Patienten untersucht. In einer der Studien, die 40 Patienten, die keine Kandidaten für eine autologe Stammzelltransplantation waren, einschloss, lag die ORR bei 83% (Berdeja et al. 2013). In der zweiten Studie mit 58 neu diagnostizierten Patienten lag die ORR bei 84% (Mateos et al. 2015). In dieser Studie konnte bei 35 von 42 initial zur autologen Stammzelltransplantation geeigneten Patienten diese später durchgeführt werden. In einer retrospektiven Analyse wurde die Möglichkeit der Stammzellmobilisierung und autologen Stammzelltransplantation nach einer Induktionsbehandlung mit median 2 Zyklen Bendamustin, Prednisolon und Bortezomib (BPV) bei 35 Patienten untersucht. Die ORR nach BPV-Therapie lag bei 89%, wobei bei mehr als der Hälfte der Patienten eine besonders hochwertige Remission erreicht wurde (\geq VGPR-Rate 51%) (Pönisch et al. 2015). Auch in der Rezidivsituation wurde die Kombination von Bendamustin mit Bortezomib und Kortikosteroiden in verschiedenen Studien untersucht und ergab Response-raten zwischen 30 und 76% (Offidani et al. 2013; Berenson et al. 2013; Pönisch et al. 2013; Ludwig et al. 2014).

1.2.2.2.2 Carfilzomib

Carfilzomib ist ein neu entwickelter Proteasomeninhibitor aus der Gruppe der Epoxyketone, der zu einer irreversiblen Proteasomenhemmung führt. Bei rezidivierten Myelompatienten konnte im Rahmen der Phase-III-ENDEAVOR-Studie die Kombination Carfilzomib/Dexamethason (Kd) im Vergleich zu Bortezomib/Dexamethason (Vd) eine signifikant verbesserte ORR sowie ein verlängertes PFS (22 Monate versus 10 Monate) beobachtet werden (Moreau et al. 2016). Ebenfalls in der Rezidivsituation wurde die Kombination Carfilzomib/Lenalidomid und Dexamethason (KRd) mit einer bisherigen Standardtherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason (Rd) in der Phase-III-

ASPIRE-Studie verglichen. Auch in dieser Studie konnte eine signifikant verbesserte ORR (87,1 versus 66,7%, $p < 0,001$), ein verlängertes PFS (26,3 versus 17,6 Monate, $p < 0,001$) und ein verbessertes OS ($p < 0,018$) erreicht werden (Stuart et al. 2016). Auf Grund dieser Daten erfolgte dann die europäische Zulassung der Kombination Kd und KRd für die Behandlung des rezidierten Myeloms.

1.2.2.2.3 Ixazomib

Ixazomib, ein reversibler Proteasomeninhibitor, ist oral verfügbar. In einer Phase 1/2-Studie konnte mit einer Kombination von Ixazomib und Lenalidomid und Dexamethason (IRd) eine Responderate (\geq VGPR) von 58% erreicht werden (Kumar et al. 2014). In einer randomisierten Phase-II-Studie wurden zwei unterschiedliche Ixazomib-Dosen (4mg versus 5,5mg wöchentlich) in Kombination mit Dexamethason bei rezidierten, nicht bortezomibrefraktären Myelompatienten untersucht (Kumar et al. 2016). Eine erhöhte ORR (31 versus 54%) wurde auch mit einer deutlich erhöhten Nebenwirkungsrate (Grad 3 und 4, 32 versus 60%) erkaufte.

1.2.2.3 HDAC-Inhibitoren

Der Histondeazetylase-Inhibitor Panobinostat hemmt den Abbau von apoptoseinduzierenden Proteinen durch die Aggresomen in den Myelomzellen. Besonders wirksam zeigt sich dieses Therapieprinzip, wenn der Hauptabbauweg der apoptoseinduzierenden Proteine durch die Proteasomen gleichzeitig blockiert wird. Aus diesem Grund wurde in einer placebokontrollierten Studie Panobinostat oder Placebo kombiniert mit Bortezomib und Dexamethason (PANORAMA-I-Studie) verglichen (San.Miguel et al. 2016). Insbesondere bei stark vorbehandelten Patienten konnte das PFS von 4,7 auf 12,5 Monate gesteigert werden.

1.2.2.4 Monoklonale Antikörper

Im Vergleich zu vielen anderen hämatologischen/onkologischen Krankheitsbildern hat der Einsatz von monoklonalen Antikörpern in der Behandlung des MM erst sehr spät Einzug gehalten. In den letzten Jahren wurden sowohl die gegen das CD38- Antigen gerichteten Antikörper Daratumumab, SAR650984 und MOR202 als auch der gegen das SLAMF7 (früher CS1) gerichtete Antikörper Elotuzumab in der Myelomtherapie eingesetzt.

1.2.2.4.1 Daratumomab

Daratumumab bindet CD38 auf Zielzellen und induziert den Tumorzelltod durch direkte und indirekte Wirkmechanismen (direkte Immunwirkung an der Myelomzelle, direkte Apoptoseinduktion und systemische immunvermittelte Wirkung). Daratumumab ist bisher der einzige monoklonale Antikörper, der als Monotherapie bei intensiv vorbehandelten Patienten einen klinischen Effekt mit einer ORR von 31% erreicht hat (Usmani et al. 2013). In zwei parallel durchgeführten Phase-III- Studien wurde entweder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (CASTOR-Studie, Palumbo et al. 2016) oder Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (POLLUX-Studie, Dimopoulos et al. 2016) untersucht. In beiden Studien konnte durch die Hinzunahme von Daratumumab die ORR und das PFS signifikant bei rezidivierten, refraktären Myelompatienten verbessert werden.

1.2.2.4.2 Elotuzumab

Elotuzumab wirkt sowohl über die Aktivierung natürlicher Killerzellen als auch über die antikörperabhängige zellulär vermittelte Zytotoxizität (Weisel et al. 2016). In der Kombination von Elotuzumab mit Bortezomib und Dexamethason konnte im Vergleich zu Bortezomib und Dexamethason ein signifikant verbessertes OS und PFS bei guter klinischer Verträglichkeit erzielt werden (Jakubowiak et al. 2016).

1.2.3 Transplantationen

1.2.3.1 Autologe Stammzelltransplantation

Die autologe Stammzelltransplantation (SZT) stellt für jüngere Patienten ohne schwere Begleiterkrankungen den Goldstandard in der Erstlinientherapie dar. Eine erste randomisierte Studie (IFM 90) zeigte im Vergleich einer autologen Knochenmarktransplantation mit einer konventionellen Chemotherapie eine signifikant verbesserte ORR, PFS und OS für die transplantierten Patienten (Attal et al. 1996).

Eine 2005 publizierte Metaanalyse von drei französischen Studien, die zwischen 1990 und 1998 durchgeführt wurden, zeigte einen positiven Trend im OS für die transplantierten Patienten (median OS 53 vs. 50 Monate; HR 0,89) (Levy et al. 2005). Auch in einer 2007 veröffentlichten größeren Metaanalyse, die 9 Studien auswertete, wurde in der Mehrzahl der Studien eine signifikant verbesserte ORR und ein signifikant verbessertes PFS dokumentiert, jedoch konnte nur in 3 der 9 Studien ein signifikant verlängertes OS nachgewiesen werden. Damit ergab sich auch in dieser Metaanalyse ein Trend für ein besseres OS der transplantierten Patienten (HR 0,92) (Koreth et al. 2007). Nach Einführung der neuen Substanzen wurde dann in den letzten 10 Jahren der Stellenwert

der autologen SZT erneut untersucht. 2014 publizierte Palumbo et al. die Ergebnisse einer Phase-III-Studie, die eine doppelte autologe SZT mit einer konventionell dosierten MPR-Therapie sowie eine nachfolgende Revlimid-Erhaltungstherapie miteinander verglich. Bei den transplantierten Patienten konnte ein signifikant verbessertes 4-Jahresüberleben im Vergleich zur MPR-Therapie beobachtet werden (81,6% vs. 65,3%). In dieser Studie zeigte die Erhaltungstherapie einen hochsignifikanten PFS-Vorteil (41,9 Monate vs. 21,6 Monate; $p < 0,001$). Aktuell wird in vielen Studien der kombinierte Einsatz der neuen Substanzen als Induktionstherapie vor der autologen SZT sowie als Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nach SZT untersucht (Moreau et al. 2015).

1.2.3.2 Allogene Stammzelltransplantation

Bei der allogenen SZT wird zusätzlich ein Graft versus Myelom-Effekt für die Myelomtherapie ausgenutzt. Ein Therapiekonzept bestehend aus einer autologen SZT gefolgt von einer allogenen SZT mit reduziert intensiver Konditionierung wurde in der EBMT-NMAM2000 Studie im Vergleich zu einer autologen SZT in der Ära vor Einführung der neuen Substanzen untersucht (Gahrton et al. 2013). In dieser Studie konnte ein signifikant verlängertes Langzeitüberleben ($p < 0,03$) bei den auto/allo transplantierten Patienten festgestellt werden.

1.3 Zielstellung der Arbeit

Sowohl Bendamustin als auch Lenalidomid haben in verschiedenen Phase-II und Phase-III-Studien eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung rezidivierender und refraktärer MM-Patienten gezeigt. Somit liegt es nahe, die beiden Substanzen zusammen in Kombination auch mit Kortikosteroiden zu untersuchen. Obwohl Bendamustin nur eine geringe hämatologische Stammzelltoxizität aufweist ist eine höhere kumulative Toxizität in Kombination mit Lenalidomid möglich. In Kombinationsstudien mit anderen zum Teil stammzelltoxischeren Zytostatika, wie zum Beispiel Melphalan, wird daher Lenalidomid meist in niedrigeren Dosierungen bei rezidivierenden/refraktären MM-Patienten eingesetzt. Zwischen 2008 und 2010 wurden zeitgleich drei Phase-I/II-Studien mit der Kombination Bendamustin/Revlimid und Kortikosteroiden gestartet. Während in der mit dieser Arbeit vorgestellten Studie nur wenig intensiv vorbehandelte Patienten (maximal 2 Vortherapien) eingeschlossen wurden, erfolgte in der Studie von Lentzsch (Lentzsch et al. 2012) der Einschluss von Patienten mit bis zu 6 Vortherapien und in der Studie von Kumar (Kumar et al. 2015) von Patienten mit bis zu 4 Vortherapien.

In den letzten Jahren wurden die Ergebnisse der beiden anderen Phase-I und Phase-II-Studien publiziert. Allerdings ist eine Bewertung der Studie von Lentzsch et al. 2012 nur sehr eingeschränkt möglich, da es zwischen der Darstellung der Ergebnisse im Rahmen eines Vortrages während der Jahrestagung der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) (Lentzsch et al. 2011) und der Vollpublikation (Lentzsch et al. 2012) erhebliche Diskrepanzen gab. Während im ASH-Vortrag der Einschluss von 36 Patienten in die Studie berichtet wurde, umfasst die Vollpublikation nur 29 Patienten, von denen nur 25 Patienten mindestens 2 Zyklen der Therapie bekamen und hinsichtlich der Effektivität beurteilt wurden. Auch hinsichtlich der Patientencharakteristika gibt es erhebliche Diskrepanzen. So bestehen Unklarheiten, ob Patienten mit bis zu 6 oder 9 Vortherapien in die Studie eingeschlossen wurden. Auch die Art der Vortherapie unterscheidet sich in beiden Publikationen. Die MTD in dieser Studie lag bei Bendamustin 75 mg/m² an den Tagen 1 und 2, Lenalidomid bei 10 mg Tag 1 bis 21 und Dexamethason 40 mg wöchentlich. Die ORR lag bei 52% (VGPR 24%, PR 28%) bei einem PFS von 6,1 Monaten und einem 1-Jahresüberleben von 93%. Allerdings kam es in dieser Studie zu erheblichen vorwiegend hämatologischen Toxizitäten, so dass bei 31% der Patienten ein vorzeitiger Therapieabbruch wegen verlängerter Neutropenie und/oder Thrombozytopenie erforderlich wurde. Bei 41% der Patienten war der Einsatz von G-CSF erforderlich.

In der zweiten Studie (Kumar et al. 2015) bei Patienten mit maximal 4 Vortherapien lag die MTD bei Bendamustin 75 mg/m² an den Tagen 1 und 2, Lenalidomid 25 mg Tag 1-21 und Dexamethason 40 mg wöchentlich im Rahmen von vierwöchentlichen Zyklen. In dieser Studie wurde ein ORR von 45% (CR 4%, VGPR 22 %, PR 20%)

mit einem PFS von 11,8 Monaten und einem 1-Jahres-OS von 66% erreicht. Auch in dieser Studie wurde allerdings bei einer deutlich höheren Lenalidomidosis eine hohe hämatologische Toxizitätsrate (94% \geq Grad 3) beobachtet, so dass auch bei 37% der Patienten eine vorzeitige Therapiebeendigung erforderlich wurde.

2016 wurden die Ergebnisse einer später durchgeführten italienischen Phase-I/II-Studie bei wesentlich intensiver vorbehandelten Myelompatienten publiziert (Pozzi et al. 2016). In dieser Studie lag die MTD für Bendamustin bei 40 mg/m² Tag 1 und 2, Lenalidomid 10 mg Tag 1 bis 21 und Dexamethason 40 mg wöchentlich aller 4 Wochen. Unter Berücksichtigung des Einschlusses deutlich stärker vorbehandelter Patienten und der niedrigeren Dosis lagen die ORR nur bei 47%, das PFS bei 10 Monaten und die 2-Jahres-Überlebensrate bei 65%.

Der Phase-I-Teil der von uns durchgeführten Studie diente zunächst zur Bestimmung der MTD bei wenig intensiv vorbehandelten Patienten. Unter Verwendung einer festen Kortikosteroiddosis eskalierten wir sowohl Bendamustin als auch Lenalidomid unter Berücksichtigung der Sicherheit und Tolerabilität. Weiterhin erfolgte ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den zeitgleich begonnenen und durchgeführten Studien zur Kombination von Bendamustin mit Lenalidomid und Kortikoidsteroiden bei zum Teil intensiv vorbehandelten Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die in der Phase-I-Studie behandelten Patienten mussten sämtliche der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen.

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Patienten mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können:

1. Vollständiges Verständnis der Aufklärungsinhalte und eigenhändige Unterschrift der Einverständniserklärung
2. Alter ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung
3. Eine wahrscheinliche Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten
4. Der Patient muss in der Lage sein, die Studienuntersuchungen wahrzunehmen und andere Protokollanforderungen zu erfüllen.
5. Rezidiertes oder refraktäres MM im ersten oder zweiten Rückfall im Stadium II oder III (Kriterien nach Salmon und Durie) nach autologer SZT oder konventioneller Chemotherapie, welches histologisch oder zytologisch gesichert ist und ein messbares Myelomprotein im Blut oder Urin aufweist.
6. Alle früheren Krebstherapien, inklusive Bestrahlung, zytostatischer Therapien und Chirurgischer Eingriffe, müssen mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studientherapie mit Ausnahme einer Kortikosteroid-Therapie beendet sein.
7. ECOG Performancestatus von ≤ 2 bei Studieneinschluss
8. Folgende Laborwerte müssen erfüllt sein:
 - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9$ pro Liter
 - Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9$ pro Liter
 - Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 50 ml pro Minute
 - Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ mg pro Deziliter
 - SGOT und SGPT $\leq 2 \times$ Upper Limits of Normal (ULN) oder ≤ 5 ULN, wenn Leberbefall durch das Myelom vorhanden ist

9. Es darf keine maligne Tumorerkrankung in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme von Basaliom, Plattenepitelkarzinom der Haut, Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses oder der Brust aufgetreten sein.
10. Bei jüngeren reproduktionsfähigen Patienten sind folgende Voraussetzungen einzuhalten:
- Bei Frauen im gebärfähigem Alter:
 - Verständnis, dass die Studienmedikamente ein teratogenes Risiko aufweisen können
 - Die Patientin muss einverstanden und in der Lage sein, eine effektive Kontrazeption beginnend 4 Wochen vor Beginn der Studienmedikation sowie 4 Wochen nach Beendigung der Studientherapie durchzuführen, auch wenn sie eine Amenorrhoe aufweist.
 - Die folgenden Methoden der Kontrazeption gelten als sicher:
 - Spirale
 - Levonorgestrel-beschichtete Intrauterine-Systeme
 - Medroxyprogesteronacetat Depot
 - Tubarsterilisation
 - Vasektomie beim männlichen Partner mit nachfolgend zwei negativen Samenproben
 - Ovulationshemmer
 - Einverständnis zu einem medizinisch kontrollierten Schwangerschaftstest mit einer Sensitivität von 5 IU/ml innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Studienmedikation. Einverständnis zum medizinisch kontrolliertem Schwangerschaftstest aller vier Wochen bis vier Wochen nach Beendigung der Therapie, ausgenommen bei Patientinnen, die eine Tubarsterilisation erhalten haben.
 - Bei Männern im zeugungsfähigen Alter:
 - Sie müssen einverstanden sein, über die gesamte Dauer der Therapie Kondome zu benutzen, wenn deren Partnerinnen keine geeignete Kontrazeption benutzen.
 - Sie dürfen während der gesamten Therapie keine Samenspenden abgeben.

- Alle Patienten müssen einverstanden sein,
 - während der gesamten Studientherapie keine Blutspenden abzugeben.
 - keine Studienmedikamente mit anderen Personen auszutauschen und alle unbenutzten Studienmedikamente an den Studieninvestigator zurückzugeben.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Die Patienten durften keines der folgenden Ausschlusskriterien aufweisen, um in der Studie behandelt zu werden.

1. Eine schwere Allgemeinerkrankung, laborchemische Auffälligkeiten oder psychiatrische Erkrankungen, die den Patienten von der Unterzeichnung einer Einverständniserklärung abhalten.
2. Schwangerschaft oder Stillzeit.
3. Umstände, inklusive von Laborauffälligkeiten, die den Patienten als inakzeptables Risiko für die Beurteilung der Studiendaten erscheinen lassen, wenn er/sie an der Studie teilnimmt.
4. Patienten mit Kontraindikationen für die Behandlung mit Lenalidomid, Bendamustin und Prednisolon.
5. Unkontrollierte oder schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, inklusive Herzinfarkt in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss, Herzinsuffizienz des Schweregrades III bis IV nach New York Heart Association, unkontrollierte Angina pectoris oder unkontrollierte ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (\geq Lown³).
6. Der Einsatz eines anderen experimentellen Medikamentes
7. Überempfindlichkeit gegenüber von Thalidomid oder Purinanaloga.
8. Auftreten eines Hautausschlages unter der Einnahme von Thalidomid oder ähnlichen Substanzen.
9. Eine frühere Einnahme von Lenalidomid oder Bendamustin in den letzten 6 Monaten
10. Die alternative Verwendung anderer gegen den Krebs gerichteten Medikamente außer den im Studienplan vorgesehenen.
11. Positiver Testung von HIV oder infektiöser Hepatitis vom Typ A, B oder C

2.2 Studiendesign

Innerhalb der Phase-I-Studie sollte die MTD für Lenalidomid in Kombination mit Bendamustin und Prednisolon bei refraktären und/oder rezidierten MM-Patienten bestimmt werden. Sekundäre Studienziele waren die Bestimmung der Sicherheit (Art, Häufigkeit, Schweregrad und Zusammenhang von unerwünschten Ereignissen zur Studientherapie) sowie die Bestimmung der ORR, des PFS und des OS nach 18 Monaten. Zur Bestimmung der MTD wurde das Standard 3 + 3 Dosisescalationsschema eingesetzt.

Die dosislimitierende Toxizität wurde erfasst während der ersten zwei Therapiezyklen und war definiert als Grad 3 oder 4 nichthämatologische Toxizität (mit Ausnahme von inadäquat behandelter Übelkeit, Erbrechen und Haarverlust), neutropenes Fieber über mehr als 3 Tage, Grad 4-Neutropenie für mehr als 4 Tage, Grad 4-Thrombozytopenie für mehr als 3 Tage sowie die Unmöglichkeit, die geplanten ersten beiden Therapiezyklen in vorgesehener Dosis oder maximal um 1 Woche verzögert zu verabreichen. Zunächst wurde eine Kohorte von 3 Patienten in jedem Dosislevel behandelt. Bei Fehlen einer dosislimitierenden Toxizität (DLT) innerhalb dieser Kohorte wurden dann die nächsten 3 Patienten mit dem nächsthöheren Dosislevel behandelt. Falls eine DLT in der ursprünglichen Kohorte auftrat, mussten 3 weitere Patienten in dem gleichen Dosislevel behandelt werden. Die MTD war definiert als der höchste Dosislevel, in dem bei weniger als 2 von maximal 6 Patienten eine DLT auftrat. Eine Dosisescalation innerhalb der Behandlung eines Patienten war nicht vorgesehen.

2.3 Behandlungsprotokoll

Das Dosisescalationsschema ist in Tabelle 6 aufgeführt.

Dosierungsstufe	Bendamustin	Lenalidomid	Prednisolon
1	60 mg/m ² /d d1+2	10 mg/d d1-21	100 mg d1-4
2	60 mg/m ² /d d1+2	15 mg/d d1-21	100 mg d1-4
3	60 mg/m ² /d d1+2	20 mg/d d1-21	100 mg d1-4
4	60 mg/m ² /d d1+2	25 mg/d d1-21	100 mg d1-4
5	75 mg/m ² /d d1+2	25 mg/d d1-21	100 mg d1-4

Tabelle 6: RBP – Dosisescalationsschema

Innerhalb der ersten 4 Dosislevel wurde eine unveränderte Dosis von Bendamustin (60 mg/m²) als 30-Minuteninfusion an den Tagen 1 und 2 sowie Prednisolon (100 mg) oral an den Tagen 1-4 pro Zyklus gegeben. Zusätzlich wurde Lenalidomid in eskalierender Dosis von 10, 15, 20 und 25 mg oral über 21 Tage verabreicht. Im letzten Dosisescalationsschritt wurde dann Bendamustin gesteigert auf 75 mg/m².

In einem 28-Tage-Abstand wurden die Zyklen bis zu einer maximalen Zahl von 8 Zyklen oder bis ein Krankheitsprogress auftrat wiederholt. Patienten mit einer Remission oder stabilen Erkrankung nach 8 Zyklen erhielten eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid 10 mg über 21 Tage mit nachfolgend 7 Tagen Pause über maximal 10 Zyklen.

Begleitend zu dieser Therapie war der Einsatz einer optimalen Begleittherapie vorgesehen. Diese umfasste falls erforderlich unter anderem die Transfusion von Blut und Blutprodukten, die Gabe von Antibiotika und die Gabe von Antiemetika. Pegfilgrastim (Neulasta[®]) sollte gegeben werden falls die Neutrophilen Granulozyten unter 1 Gpt/l lagen bzw. in den nachfolgenden Zyklen als Sekundärprophylaxe. Zwingend erforderlich war bei allen Patienten die Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe mit ASS (100 mg), niedermolekularem Heparin oder oralen Antikoagulantien nach Risikoabschätzung durch den Behandler.

2.4 Definition des Therapieansprechens

Die Bestimmung des Therapieansprechens erfolgte unter Verwendung der „international uniform response criteria for MM“ (Durie et al. 2006). Zur genaueren Beschreibung der Remissionsqualität wurden zusätzlich die Begriffe „nahezu komplette Remission“ (nCR) und „minimale Remission“ (MR) verwendet.

Die CR teilt sich in zwei Kategorien auf: CR und „stringente komplette Remission“ (sCR).

Hauptkriterien für das Vorliegen einer CR sind die vollständige Abwesenheit eines messbaren Myelomproteins im Blut oder Urin bestimmt mittels der Immunfixation und weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark. Bei der sCR muss zusätzlich zu den Kriterien der CR noch ein normales Verhältnis der freien Leichtketten und ein komplettes Fehlen klonaler Plasmazellen bestimmt mittels Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz im Knochenmark vorliegen. nCR ist eine Subkategorie der PR, die durch das Fehlen eines Myelomproteins im Serum und/oder Urin bestimmt mittels Eiweißelektrophorese charakterisiert ist, jedoch besteht eine positive Immunfixation im Blut und/oder Urin. Eine VGPR liegt vor, wenn das Myelomprotein um mindestens 90% reduziert wurde. Eine PR liegt vor, wenn das Myelomprotein um mindestens 50% im Blut und/oder 90% im Urin gefallen ist oder das Myelomprotein im Urin unter 200mg/24h abgesunken ist. Eine MR liegt vor bei einer Reduktion des Myelomproteins von 25 bis 49% im Serum und von 50 bis 89% im Urin. Eine Reduktion des Myelomproteins um weniger als 25% ist definiert als stabile Erkrankung (stable disease (SD)). Ein Krankheitsprogress (progressive disease (PD)) ist definiert als ein Anstieg des Myelomproteins um mindestens 25%, das Auftreten neuer Myelomknochenherde, das Auftreten einer Hypercalciämie oder das Auftreten neuer extramedullärer oder extraossärer Myelomherde.

2.5 Bestimmung der Therapieeffektivität und Toxizität

Innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie erfolgte eine Bestimmung des Krankheitsstatus und der Ein- und Ausschlusskriterien für jeden Patienten. Eine detaillierte Untersuchung des Ausgangszustandes wurde bei jedem Patienten durchgeführt. Sie umfasste die medizinische Vorgeschichte, eine gründliche körperliche Untersuchung einschließlich einer genauen neurologischen Untersuchung, die Bestimmung des World Health Organization Performance-Status, Bestimmung der Laborparameter (einschließlich β 2-Mikroglobulin, Serumprotein, Serumproteinelektrophorese, 24-Stunden-Urinsammlung für Gesamtprotein, Urinelektrophorese, Myelomproteinmessung in Serum und Urin, Immunfixationselektrophorese, Serumkreatinin, Serumcalcium, und C-reaktivem Protein), Elektrokardiogramm, Echokardiografie, Radiologische Untersu-

chung des Skelettsystems (Röntgen Pariser Schema oder Lowdose-Ganzkörpercomputertomografie), Knochenmarkzytologie und Knochenmarkbiopsie.

Entsprechend den internationalen Leitlinien erfolgte die Quantifizierung des Myelomproteins mittels der Serumproteinelektrophorese. Hierbei erfolgte eine Flächenberechnung des Myelomproteins über die Bestimmung der monoklonalen Myelomproteinkurve in der Elektrophorese, die zunächst einen Relativwert des Myelomproteins angibt. Unter Bezugnahme des Gesamtproteinspiegels im Serum wurde dann der Absolutwert des Myelomproteins bestimmt. Eine Ausnahme kann das IgA-Myelom darstellen, da hier eine Abgrenzung des pathologischen Myelomgradienten in der Elektrophoresekurve (meist in der β -Globulinfraktion) oft nicht sicher möglich ist. In diesen Fällen konnte alternativ der nephelometrisch bestimmte IgA-Wert verwendet werden.

Wöchentlich wurden die Nebenwirkungen während der ersten beiden Zyklen bei den ambulanten Untersuchungsterminen erfasst. In den späteren Zyklen erfolgte diese Untersuchung in 4 Wochen Abstand. Diese Studienvisiten umfassten eine komplette physikalische und neurologische Untersuchung sowie die Bestimmung der relevanten Laborparameter. Die Toxizität wurde bestimmt unter Verwendung der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0 (Cancer Therapy Evaluation Program, Bethesda, MD, USA). Die Bestimmung des Therapieansprechens erfolgte während der ersten beiden Zyklen ebenfalls im wöchentlichen und danach vierwöchentlichen Abstand. Nach Beendigung der Studientherapie wurden alle Patienten hinsichtlich des PFS, OS und der Entwicklung von Zweitneoplasien über einen Zeitraum von zusätzlich 18 Monaten untersucht.

2.6 Statistische Methoden

Alle Patienten wurden mindestens bis zum Stichtag 31.03.2012 nachbeobachtet. Eine deskriptive statistische Analyse wurde für die demografischen und krankheitsspezifischen Parameter durchgeführt. Das OS wurde vom Zeitpunkt der Aufnahme in das Protokoll bis zum Zeitpunkt des Todes des Patienten und das PFS von der Aufnahme in das Protokoll bis zu dem Zeitpunkt des Rezidives, der Krankheitsprogression oder des Todes bestimmt und mittels der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse geschätzt.

Patienten, die eine autologe SZT nach RBP-Therapie erhalten hatten, wurden für den Parameter PFS zum Zeitpunkt des ersten Tages des Stammzellmobilisierungszyklus oder im Falle einer zuvor erfolgten Stammzellgewinnung ab dem ersten Tag der Hochdosis-therapie zensiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Zwischen September 2009 und Dezember 2011 wurden 21 Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MM im Stadium IIA, IIB, IIIA, IIIB nach Salmon und Durie bzw. Patienten mit positiven CRAB-Kriterien in die Studie aufgenommen. Alle Patienten beendeten mindestens 2 Zyklen und waren daher in der Studie auswertbar. Grundlegende demografische Merkmale der Patienten, Angaben zu den Vortherapien und krankheitsspezifische Parameter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sind in Tabelle 7 dargestellt.

Merkmal	Patienten n = 21
Durchschnittliches Alter, (Intervall) Jahre	65 (41-72)
Weiblich, n (%)	5 (24)
Durchschnittliche Zeit zw. Diagnose und Beginn RBP, (Intervall) Monate	26 (5-139)
Durchschnittliche Anzahl vorangegangener Therapielinien (Intervall)	2 (1-2)
Patienten, die eine vorhergehende Therapie erhalten haben	
– Bendamustin, n (%)	4 (19)
– Jegliche Art von Anthracyclinen, n (%)	10 (48)
– Thalidomid, n (%)	3 (14)
– Lenalidomid, n (%)	1 (5)
– Bortezomib, n (%)	14 (67)
– Autologe Stammzelltransplantation	
○ einzeln, n (%)	5 (24)
○ doppelt, n (%)	4 (19)

Merkmal	Patienten n = 21
Patienten, die refraktär auf die letzte Therapie reagierten, n (%)	8 (38)
Dauer vorangegangener Remissionen, Durchschnittswert (Intervall) Monate	9 (1-74)
Durie-Salmon-Stadium	
– IIA, n (%)	2 (10)
– IIIA, n (%)	18 (86)
– IIIB, n (%)	1 (5)
ISS-Stadium	
– I, n (%)	7 (33)
– II, n (%)	10 (48)
– III, n (%)	4 (19)
Art der monoklonalen Schwereketten	
– IgG, n (%)	18 (86)
– IgA, n (%)	2 (10)
– Nur Leichtketten, n (%)	1 (5)
Mittlerer β_2 -Microglobulin-Wert, (Intervall) mg/l	3.61 (1.50-8.32)
Patienten mit Aberrationen auf dem Chromosom 13, n (%)	5/19 (26)
MRD, (Intervall) ml/min	87.9 (48.8-159.2)

Tabelle 7: Grundlegende Charakteristika der 21 Patienten, die in die Studie eingeschlossen waren.

Einen WHO-Performancestatus Grad 1 wiesen 15 Patienten und einen WHO-Performancestatus Grad 2 sechs Patienten auf. Eine Hypercalciämie lag bei keinem Patienten vor. Sechs Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine mittelschwere Anämie < 10 g/dl und ein Patient eine schwere Anämie von 8,4 g/dl. Das Einschlusskriterium einer normalen oder nur mäßig eingeschränkten Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance bestimmt nach der MDRD-Formel von 50 ml/min wurde wäh-

rend der Screeninguntersuchungen zunächst von allen Patienten erfüllt, jedoch fiel bei einem Patienten der Kreatininclearancewert von 51 auf 48,8 ml/min am Tag der Applikation des ersten Therapiezykluses.

Die mediane Zahl der Vortherapien betrug 2.

Im Rahmen der Vorbehandlung erhielten 14 Patienten eine Bortezomib-haltige Therapie. Dagegen waren jeweils nur vier Patienten mit Bendamustin und vier Patienten mit einem IMiD vorbehandelt. Ein Rezidiv nach einer autologen SZT wiesen neun Patienten auf, davon hatten fünf Patienten ein Rezidiv nach einer einmaligen autologen SZT und vier Patienten nach einer doppelten autologen SZT. Der hohe Anteil von refraktären Patienten auf die vorangegangene Therapie (8 Patienten) ist auch verantwortlich für die relativ kurze Dauer der vorherigen Remission von median 9 Monaten.

Eine Hochrisikozytogenetik bestimmt mittels FISH fand sich bei 2 von 19 untersuchten Patienten: 1 Patient mit einer t(4;14) und 1 Patient mit del 17p.

3.2 Dosiseskulation

Jeweils 3 Patienten wurden in die ersten 3 Dosisstufen und jeweils 6 Patienten in die Dosisstufen 4 und 5 eingeschlossen. Innerhalb der ersten 3 Dosisstufen (Bendamustin 60 mg/m²; Lenalidomid 10, 15 und 20 mg) entwickelte kein Patient innerhalb der ersten beiden RBP-Zyklen eine hämatologische oder nichthämatologische DLT.

In Dosisstufe 4 mit Bendamustin 60 mg/m² und Lenalidomid 25 mg trat bei einem der initial 3 behandelten Patienten eine DLT mit einer längerfristigen Grad 4-Thrombozytopenie auf, so dass in diesem Dosislevel weitere 3 Patienten zusätzlich behandelt werden mussten, ohne dass sich jedoch bei diesen Patienten eine weitere DLT entwickelte. Auch im fünften und damit im Studienprotokoll vorgesehenem höchsten Dosislevel mit Bendamustin 75 mg/m² und Lenalidomid 75 mg entwickelte ein Patient von 6 eine DLT mit Grad 4-Neutropenie und Grad 4-Thrombozytopenie. Bei allen Patienten wurden die ersten beiden Therapiezyklen zeitgerecht und ohne Dosisreduktion verabreicht. Da somit die in der Studie geplante höchste Dosisstufe erreicht war ohne dass in einer der Dosisstufen eine DLT bei mindestens 2 Patienten aufgetreten war, wurde die MTD formell nicht erreicht. Für die folgende Phase-II-Studie wurde daher die höchste untersuchte Dosisstufe als Studiendosis gewählt.

3.3 Remission und Überleben

Im Median erhielten die Patienten 2 Zyklen (Range 2-8) der RBP-Behandlung. Hauptursache für die relativ kurze Therapiedauer war, dass bei 12 der 21 Patienten, die mindestens eine Partialremission nach 2 Zyklen erreicht hatten, die Therapie nach dem zweiten Zyklus vorzeitig beendet wurde, damit diese Patienten eine autologe SZT erhalten konnten. Bei 3 dieser Patienten konnte nach Beendigung der RBP-Therapie eine erfolgreiche Stammzellseparation durchgeführt werden. Bei den restlichen 9 Patienten wurden Stammzellen für die SZT eingesetzt, die schon im Rahmen der Erstlinientherapie vor Studieneinschluss in die RBP-Studie gewonnen worden waren.

Nach dem zweiten Zyklus wurde im weiteren Therapieverlauf bei 3 Patienten wegen verlängerter Thrombozytopenie und/oder Neutropenie die Studientherapie vorzeitig beendet.

15 Patienten (71%) überlebten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit der überlebenden Patienten von 16 Monaten (Range 4-29).

1 Patient (5%) erreichte eine sCR, 15 Patienten (71%) eine PR (einschließlich 1 Patient (5%) mit nCR und 5 Patienten (24%) mit VGPR), 3 Patienten (14%) eine MR und 2 Patienten (10%) eine SD (siehe Tabelle 8).

Dosierungsstufe Bendamustine (mg/m²)/ Lenalidomide (mg)	Patienten	Remission	Dosislimitierte Toxizität
1 (60/10)	3	1 nCR, 1 VGPR, 1 SD	0
2 (60/15)	3	1 VGPR, 1 PR, 1 MR	0
3 (60/20)	3	3 PR	0
4 (60/25)	6	4 PR, 1 MR, 1 SD	1
5 (75/25)	6	1 sCR, 3 VGPR, 1 PR, 1 MR	1

Tabelle 8: Remissionsraten nach Behandlung mit RBP bei 21 Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Multiplem Myelom.

Insgesamt wurden sCR (n=1), nCR (n=1), VGPR (n=5), PR (n=9), MR (n=3), SD (n=2) erreicht. Damit lag das Gesamtansprechen (CR und PR) bei 76% (n=16). Die Gesamtansprechrate der 9 in den ersten 3 Dosisstufen behandelten Patienten unterschied sich mit 78% nicht von den 12 Patienten, die in den beiden höchsten Dosisstufen behandelt wurden, die eine Gesamtansprechrate von 75% erreichten. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 16 Monaten lag das PFS nach 18 Monaten bei 48% und das OS bei 64% (Abbildung 1)

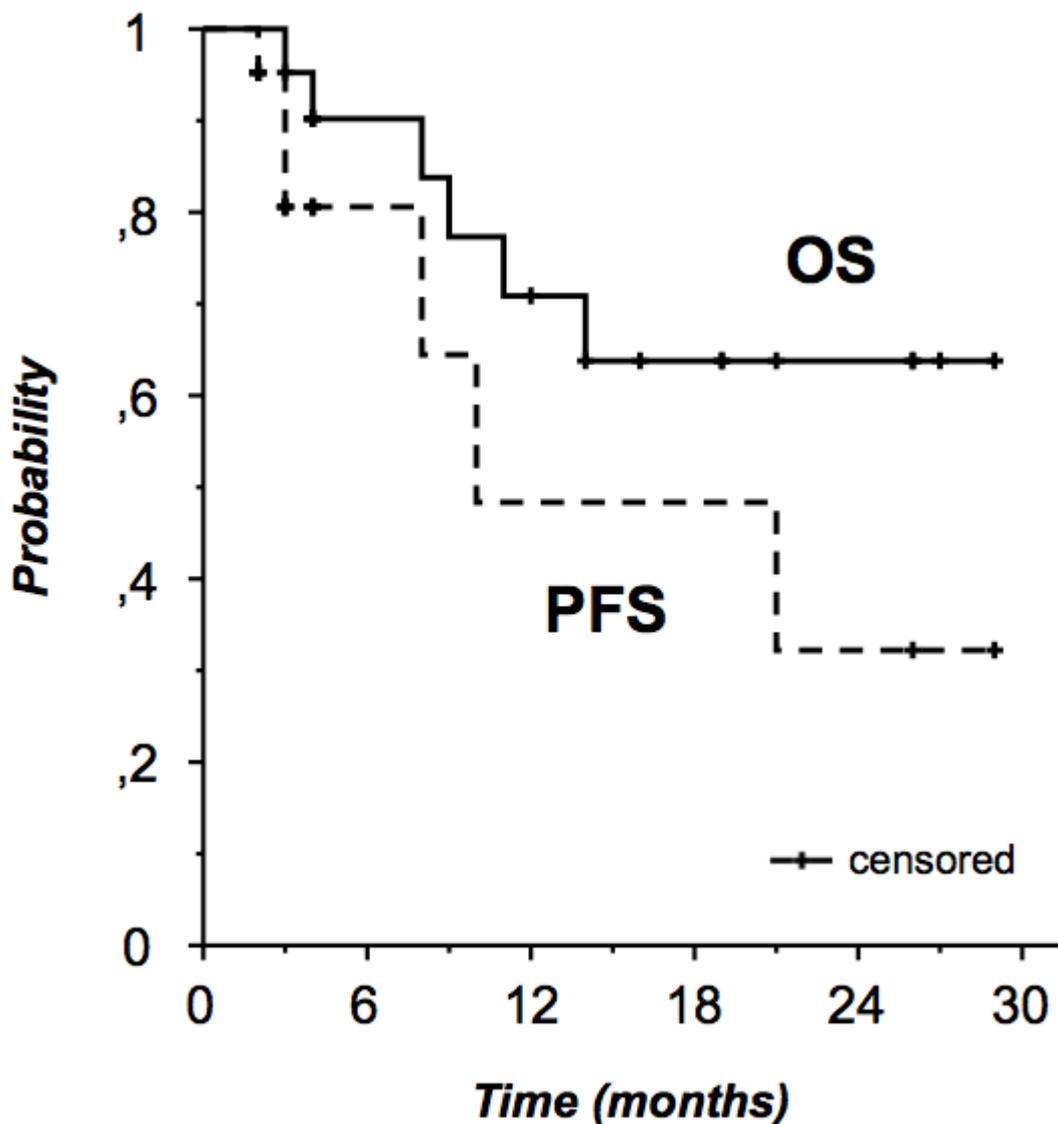


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei 21 Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Multiplem Myelom, welche mit RBP-Therapie behandelt wurden. Zwölf Patienten, die autologe oder autologe/allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten, wurden für das Erfassen des PFS am ersten Tag des Stammzellmobilisierungszyklus oder der Konditionierung zensiert

Bei einem Patienten, der in Dosisstufe 3 behandelt wurde, kam es nach Erreichen einer PR schon im 4. RBP-Zyklus zu einer raschen Krankheitsprogression, die auf die Nachfolgetherapie refraktär war und zum Tod innerhalb eines Monats führte. Im Dosislevel 4 kam es ebenfalls bei einem Patienten, der zunächst eine PR erreicht hatte schon im 3. Zyklus zu einer Krankheitsprogression mit gleichzeitiger Neutropenie und Thromboopenie, die ebenfalls zum Tod des Patienten führte.

Bei der Mehrzahl der Patienten kam es während der RBP-Behandlung zu einem sehr raschen Abfall des Myelomproteins, so dass bei 7 Patienten (33%) schon nach dem 1. Zyklus und bei weiteren 5 Patienten (24%) schon nach dem 2. RBP-Zyklus das beste Ansprechen erreicht werden konnte (Abbildung 2).

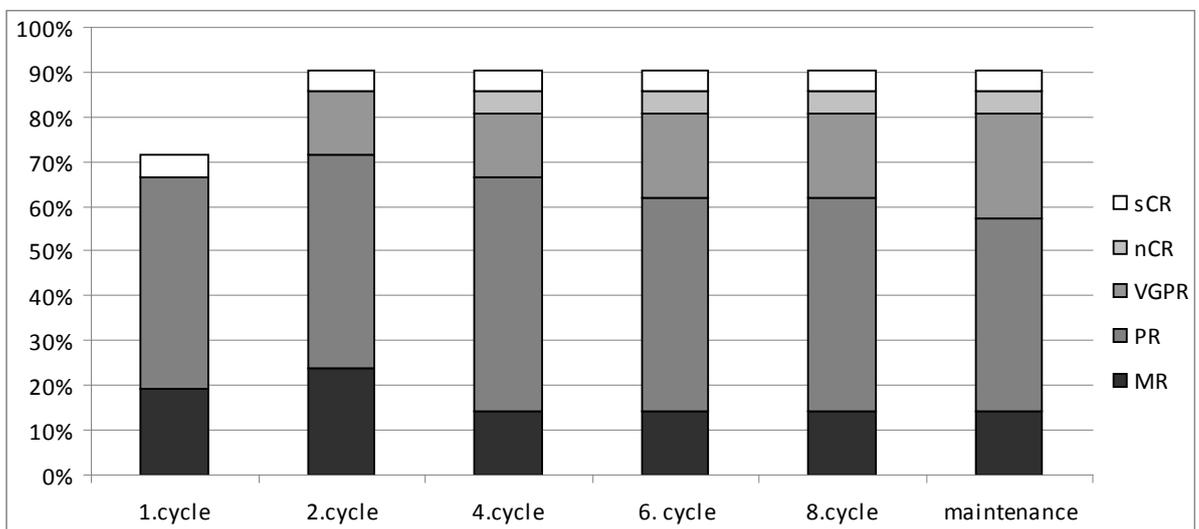


Abbildung 2: Kumulierter Prozentsatz der hämatologischen Remission nach jedem RBP-Zyklus

Die mediane Zeit bis zum ersten hämatologischen Ansprechen lag bei 4 Wochen und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen lag bei 8 Wochen. Während der Erhaltungstherapie mit 10mg Lenalidomid verbesserte sich das Ansprechen noch bei einem Patienten von einer PR zu einer VGPR.

3.4 Toxizität

Sowohl Bendamustin als auch Lenalidomid wurden im Rahmen des Verhandlungsverlaufes der Phase 1 Studie gut vertragen, was aus der Tabelle 9 ersichtlich ist.

Es traten keine Todesfälle im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf. Innerhalb der Dosisstufe 1 bis 3 wurde keine DLT beobachtet. Während des zweiten Zyklus RBP im Dosislevel 4 entwickelte zunächst einer von 3 Patienten eine verzögerte Grad 4-Thrombozytopenie. Da bei diesem Patienten eine DLT auftrat, wurden in der Dosisstufe 4 drei weitere Patienten behandelt, bei denen dann keine schweren hämatologischen Nebenwirkungen auftraten. In der höchsten Dosisstufe 5 wurde ebenfalls eine prolongierte Grad 4-Neutropenie und Thrombozytopenie bei einem der 6 in dieser Dosisstufe behandelten Patienten während des zweiten Zyklus RBP festgestellt. Weiterhin wurde in dieser Dosisstufe nach dem fünften RBP-Zyklus eine Grad 4-Neutropenie beobachtet.

Die häufigsten Grad 3-Toxizitäten während des gesamten Behandlungsverlaufes waren Neutropenie bei neun Patienten (43%), Anämie bei 4 Patienten (19%) und Thrombozytopenie bei zwei Patienten (10%). Wegen einer Neutropenie Grad 3 oder 4, die mehr als drei Tage anhielt, machte sich der Einsatz von pegylierten G-CSF bei 8 der 21 Patienten (38%) erforderlich. Trotz der relativ hohen Zahl von Neutropenien trat nur bei einem dieser Patienten während der neutropenischen Phase eine Grad 2-Infektion auf. Insgesamt beobachteten wir bei weiteren zwei nicht neutropenen Patienten leichte und moderate bakterielle Infektionen (Grad 2) und bei drei nicht neutropenen Patienten schwere bakterielle Infektionen, die eine stationäre intravenöse Antibiotikatherapie erforderten. So muss festgestellt werden, dass insgesamt fünf Patienten (24%) eine Infektion (Grad 2-4) ohne gleichzeitig auftretende Neutropenie entwickelten.

Die hämatologischen Nebenwirkungen waren nicht dosisabhängig. So trat eine Anämie Grad 3 bei jeweils einem Patienten in der Dosisstufe 1, 2, 4 und 5 auf. Eine Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 entwickelte sich jeweils bei einem Patienten in der Dosisstufe 2, 3, 4 und 5. Neutropenien Grad 3 oder 4 wurden bei einem Patienten in der Dosisstufe 3, bei jeweils zwei Patienten in den Dosisstufen 1, 2 und 4 und bei vier Patienten in der Dosisstufe 5 beobachtet.

Leichte oder moderate nichthämatologische Nebenwirkungen waren ebenfalls nicht dosisabhängig. Eine leichte Übelkeit trat nur bei vier Patienten (19%) auf, so dass keine prophylaktische antiemetische Therapie erforderlich wurde. Bemerkenswert ist, dass keine behandlungsbedingte Polyneuropathie jeglichen Schweregrades beobachtet wurde. Eine behandlungsbedürftige Obstipation Grad 2 wurde bei einem Patienten mit Movicol® erfolgreich behandelt.

Unter einer konsequent durchgeführten antithrombotischen Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (n=19) oder niedermolekularem Heparin (n=2) entwickelte kein Patient eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie.

Unter Verzicht auf eine antiurikostatische Prophylaxe mittel Allopurinol kam es nur bei fünf Patienten zu kurzzeitigen schwachen Hautreaktionen, die weder eine Behandlung noch eine Therapiemodifikation erforderten.

Nebenwirkungen	CTC-Grad				Ges. Grad 3 oder 4 n (%)
	1	2	3	4	
<u>Hämatologische</u>					
Anämie	2	2	4	0	4 (19)
Thrombozytopenie	7	1	2	2	4 (19)
Leukozytopenie	5	3	6	1	7 (33)
Neutropenie	3	3	9	2	11 (52)
<u>Fieber</u>	0	3	2	1	3 (14)
<u>Infektion</u>	0	3	2	1	3 (14)
<u>Gastrointestinale</u>					
Übelkeit/Erbrechen	4	0	0	0	0
Verstopfung	2	1	0	0	0
Mucositis	1	0	0	0	0
<u>Neurologisch</u>					
Polyneuropathie	0	0	0	0	0
Schläfrigkeit	0	0	0	0	0
<u>Sonstige</u>					
Dermatologisch	5	0	0	0	0
Kardiologisch	0	1	0	0	0
Thrombose/Embolie	0	0	0	0	0
Hypopotesemie	1	0	0	0	0

Tabelle 9: Auftreten hämatologischer und nicht-hämatologischer Toxizitäten, untersucht bei 21 Patienten.

4 Diskussion

Trotz erheblicher Fortschritte in der Erstlinienbehandlung des MM einschließlich konventioneller Chemotherapie, neuer Substanzen und autologer SZT kommt es bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten zu einem Rezidiv der Erkrankung. Damit hat auch weiterhin die Rezidivtherapie einen sehr großen Stellenwert in der Behandlung des MM. Die Entwicklung der neuen Substanzen, wie zum Beispiel Proteasomen-Inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib), immunmodulatorischer Wirkstoffe (Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid), HDAC-Hemmern (Panobinostat) und monoklonaler Antikörper (Elotuzumab und Daratumumab) haben die Behandlungsmöglichkeiten der Patienten mit rezidivierter und/oder refraktärer MM-Erkrankung deutlich verbessert.

So konnte mit einer Lenalidomid-Monotherapie eine ORR von ca. 30% bei Patienten mit rezidiviertem MM erreicht werden (Richardson u. Mitarb. 2002).

Verschiedene Studien haben in den Folgejahren gezeigt, dass die Kombination von Lenalidomid mit Kortikosteroiden (Dimopoulos u. Mitarb. 2007; Weber u. Mitarb. 2007; Dimopoulos u. Mitarb. 2009b) und mit konventioneller Chemotherapie (Knop u. Mitarb. 2009) durchführbar ist und zur deutlichen Erhöhung der Ansprechraten führen kann.

In der vorliegenden Phase-I-Studie, die zur Optimierung der Wirksamkeit und Minimierung der Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid, Bendamustin und Prednisolon geplant wurde, wurden Patienten mit rezidivierten oder refraktärem MM behandelt, die maximal 2 Vortherapien erhalten hatten. Da in dieser Studie in den untersuchten 5 Dosisstufen keine dosislimitierenden Toxizitäten bei mehr als einem Patienten pro Dosisstufe auftraten, wurde die höchste Dosisstufe mit Bendamustin 75 mg/m² am Tag 1 und 2, Lenalidomid 25 mg an den Tagen 1 bis 21 und Prednisolon 100 mg an den Tagen 1 bis 4 als Grundlage für die nachfolgende Phase-II-Studie verwendet.

In der inzwischen beendeten multizentrischen Phase-II-Studie, deren Auswertung insgesamt 25 Patienten einschloss, konnten die guten Ergebnisse dieser Phase-I-Studie bestätigt werden (Beck et al. 2017). Mit der höheren Enddosis lag die ORR bei 88% mit einer 1 sCR, 5 nCR, 8 VGPR und 8 PR. Eine MR wurde bei den übrigen 3 Patienten erreicht. Das mediane PFS konnte ebenfalls auf 22 Monate und das OS auf 38 Monate gesteigert werden, so dass in dieser Phase-II-Studie sich RBP als hocheffektive Therapieoption erwies. Die in unserer Phase-I-Studie ermittelte MTD wurde als Grundlage für eine weitere in der Schweiz und Deutschland durchgeführte Phase-II-Studie verwendet (Mey et al. 2017).

In den beiden zeitgleich zu unserer Phase-I-Studie durchgeführten Phase-I/II-Studien, die ebenfalls die Kombination von Lenalidomid mit Bendamustin und Kortikosteroiden untersuchten, wurden bei stärker vorbehandelten Patienten unterschiedliche MTD gefunden. Lentzsch et al. (2012) ermittelten in ihrer Phase-I-Studie eine deutlich niedrigere MTD mit Bendamustin 75 mg/m² und Lenalidomid 10 mg. Allerdings ist ein weiterführender Vergleich unserer Ergebnisse mit den Resultaten der Studie von Lentzsch nur sehr eingeschränkt möglich, da wie schon in der Einleitung der vorliegenden Arbeit detailliert dargestellt, sehr widersprüchliche Patienten- und Studiendaten von Lentzsch zu unterschiedlichen Zeitpunkten publiziert wurden (Lentzsch et al. 2011; Lentzsch et al. 2012). Damit ist nur ein fundierter Vergleich mit den Studiendaten von Kumar et al. (2015) möglich, der jedoch zum Teil die Ergebnisse seiner Phase-I-Studie nicht getrennt von den Ergebnissen seiner Phase-II-Studie ausgewertet hat.

Kumar et al. ermittelte in der von ihm durchgeführten Phase-I-Studie eine mit unseren Ergebnissen äquivalente MTD mit ebenfalls 75 mg/m² Bendamustin am Tag 1 und 2, 25 mg Lenalidomid über 21 Tage und einer allerdings höheren Kortikosteroiddosis von 40 mg Dexamethason wöchentlich. Auf Grund der unterschiedlich intensiven Vorbehandlungen (median 1 Vortherapie in unserer Studie versus 3 Vortherapien in der Kumar-Studie) lässt sich die höhere ORR in unserer Studie mit 76% (einschließlich 33% \geq VGPR) versus 45% (einschließlich 14% \geq VGPR) erklären. Bezüglich der Überlebensdaten sind die Ergebnisse der beiden Studien gut vergleichbar. So lag nach einem Jahr das OS bei 71% und das PFS in unserer Studie bei 48% verglichen mit einem OS von 72% und einem medianem PFS von 11,8 Monaten in der Kumar-Studie.

In einer weiteren Phase-I/II-Studie mit im Vergleich zu unserer Studie ähnlichem Studiendesign wurde die Kombination von Lenalidomid mit Adriamycin und Dexamethason untersucht (Knop u. Mitarb. 2009). Bei etwas stärker vorbehandelten Patienten (median 2 Vortherapien) wurde hier ebenfalls die MTD von Lenalidomid mit 25 mg definiert kombiniert mit einer nicht dosisreduzierten Adriamycindosis von 9 mg/m². Auch in dieser Studie erfolgte in den Hauptparametern keine getrennte Auswertung der Phase-I und Phase-II-Studie. Die ORR lag bei 70% mit 57,5% CR/VGPR. Das mediane PFS lag in dieser Studie bei 10 Monaten mit einem OS von zirka 2 Jahren und war damit mit unseren Therapieergebnissen vergleichbar.

In unserer Phase-I-Studie mit moderat vorbehandelten Patienten wurde die Kombination von Bendamustin (75 mg/m²) und Lenalidomid (25 mg pro Tag) als Zweit- oder Drittlinientherapie sehr gut toleriert, so musste nur bei 2 Patienten die Therapie vorzeitig wegen hämatologischer Toxizität (DLT im 4. und 5. Dosislevel bei jeweils 1 Patienten) beendet werden. Bei weiteren 2 Patienten machte sich ebenfalls eine vorzeitige Beendigung der Therapie wegen eines ungenügenden Ansprechens (früher Progress nach kurzzeitigem Ansprechen) erforderlich. Nach Erreichen eines schnellen und guten Ansprechens (mindestens PR nach 2 Zyklen) wurde bei 12 Patienten die Therapie vorzeitig

beendet, um frühzeitig bei diesen Patienten eine autologe oder eine autologe/allogene SZT durchzuführen. Damit haben nur insgesamt 5 Patienten die vollständige Therapie über die Gesamtdauer von 18 Monaten erhalten. Einschränkend müssen wir daher feststellen, dass die Toxizität für die Mehrzahl der Patienten nur innerhalb der ersten beiden Zyklen, die auch für die Beurteilung der DLT zwingend erforderlich waren, ermittelt werden konnte. Damit beschränkt sich die Aussage der Verträglichkeit im Wesentlichen auf die die ersten 2 Zyklen bzw. 2 Monate Therapiedauer. Die am häufigsten in unserer Studie auftretenden Grad 3/4-Toxizitäten waren Neutropenie (52%), Thrombozytopenie (19%) und Anämie (19%). Ähnliche Grad 3/4-Nebenwirkungen wurden in der BLD-Studie (Lentzsch et al. 2012) mit einer Neutropenierate von 62% und einer Thrombopenierate von 38% sowie in der RAD-Studie (Knop et al. 2009) mit 48% bzw. 38% beobachtet. Die bei 3 unserer Patienten aufgetretenen schweren Infektionen entwickelten sich unabhängig von Neutropenien. Die Ursache für die Infektionen liegt daher wahrscheinlich nicht in einer verringerten Neutrophilenzahl, sondern ist eher als Folge eines durch das Myelom induzierten Immundefektes bzw. im Rahmen der immunsuppressiven Wirkung auf die zelluläre und humorale Immunabwehr durch die RBP-Therapie zu interpretieren. Auf Grund der insgesamt niedrigen Infektionsrate war in unserer Studie auch kein routinemäßiger Einsatz einer antibiotischen oder antiviralen Prophylaxe erforderlich.

Unabhängig von der Lenalidomid- und Bendamustindosis entwickelten nur 5 unserer Patienten ein geringgradiges kurzzeitiges Hautexanthem. Diese geringe Rate an leichten Hautreaktionen wurde auch bei unseren anderen bendamustinhaltigen Studien beim MM beobachtet (Pönisch et al. 2006, Pönisch et al. 2008, Pönisch et al. 2013).

Im Gegensatz dazu wurden in anderen bendamustinhaltigen Studien bei MM (Mey et al. 2017) oder auch bei Non-Hodgkin-Lymphomen (Herold et al. 2006) bei bis zu 25% der Patienten zum Teil schwere Hautreaktionen gefunden. Die Ursache für diese diskrepanten Beobachtungen könnte in einer unterschiedlichen Supportivtherapie liegen. So wurde in unseren Studien konsequent auf den Einsatz einer Supportivtherapie mit Allopurinol oder Trimethoprim-Sulfomethoxazol verzichtet. Aus unserer Sicht könnte jedoch diese Begleitmedikation in den anderen Studien für das Auftreten der schwereren Hautreaktionen mit verantwortlich sein. Die gastrointestinale Verträglichkeit unseres Therapieschemas war problemlos gegeben. Nur bei einigen Patienten machte sich der kurzzeitige Einsatz von Laxantien wegen Obstipation erforderlich. Der Einsatz von Antiemetika war nicht erforderlich. Ebenfalls wurde keine Polyneuropathie festgestellt. Ursache dafür könnte die bei den meisten Patienten nur kurze Therapiedauer sein. Jedoch entwickelten auch die 5 Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum von 18 Monaten Lenalidomid erhalten hatten, keine neurologischen Toxizitäten.

Unter der konsequenten Anwendung einer Thromboembolieprophylaxe (je nach individuellem Risiko mittels ASS, niedermolekularem Heparinen oder Cumarinen) entwickelte kein Patient eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass die Kombination von Lenalidomid mit Bendamustin und Prednisolon ein wirksames Therapieregime in der Behandlung von rezidivierten oder refraktären MM-Patienten darstellt. Die Verträglichkeit innerhalb der ersten beiden Zyklen, die auch zur Bestimmung der MTD herangezogen wurde, war sehr günstig. Auf Grund der bei den meisten Patienten nur sehr kurzen Therapiedauer können jedoch nur sehr eingeschränkte Aussagen zur Langzeitverträglichkeit getroffen werden. Dieses Problem musste in der nachfolgenden Phase-II-Studie weiter untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, Mc Kelvey EM, Migliore PJ, Stuckey WJ jr, Wilson HE (1969) Treatment for multiple myeloma: Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens, in: *J Am Med Ass* 208: 1680-1685
2. Anderson KC, Kyle RA, Berenson JR, Dalton WS (1998) Recent advances in the biology and treatment of multiple myeloma, *Education Book, ASH-Meeting 1998, Miami*
3. Anger G, Hesse P, Baufeld H (1969) Behandlung des multiplen Myeloms mit einem neuen Zytostatikum, in: *Dtsch med Wochenschrift* 94(48): 2495-2500
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi, JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Ifrah N, Payen C, Bataille R (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma, in: *The New England Journal of Medicine, July 11, 1996, Vol. 335 No. 2: 91-97*
5. Bartl R, Frisch B (1998) Bone marrow biopsy and aspiration for diagnosis of multiple myeloma, in: *Myeloma: Biology and Management, Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle R, Anderson K, 2nd ed., Oxford Medical Publications, Oxford- New York*
6. Benboubker L, Meletiod A, Dimopoulos M, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Geraldès C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Ferman J, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, van Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T (2014) Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma, in: *The New England Journal of Medicine, September 4, 2014, Vol. 371 No.10: 906-917*
7. Berdeja JG, Savona MR, Chu L, Essell J, Murphy P, Bauer T, Raefsky E, Boccia RV, Flinn IW (2003) Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BBD) as first-line treatment of patients (pts) with Multiple Myeloma who are not candidates for high dose chemotherapy: Toxicity comparison of two dose schedules, in: *Blood (Abstract), Vol. 122: 3193*
8. Berenson JR, Yellin O, Bessudo A, Boccia RV, Noga SJ, Gravenor DS, Patel-Donnelly D, Siegel RS, Kewalramani T, Gorak EJ, Nassir Y, Swift RA, Mayo D (2013) Phase I/II trial assessing bendamustine plus bortezomib combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma, in: *British Journal of haematology, Vol. 160: 321-330*

9. Deicher H (1997) Monoklonale Gammopathie und multiples Myelom, in: *Ostendorf PC, Seeber S (Hrsg): Hämatologie, Onkologie, München, Urban und Schwarzenberg: 567-579*
10. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD for the Multiple Myeloma (010) Study Investigators (2007) Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, in: *The New England Journal of Medicine, November 22, 2007, Vol. 357: 2123-2132*
11. Dimopoulos M, Kastritis E, Rosinol L, Blade J, Ludwig H (2008) Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma, in: *Leukemia 22: 1485-1493*
12. Dimopoulos M, Terpes E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O, Siegel D, Lokhorst H, Kumar S, Rajkumar SV, Niesvizky R, Moulopoulos LA and Durie BG (2009a) On behalf of the IMWG International myeloma working party group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma, in: *Leukemia 23: 1545-1556*
13. Dimopoulos M, Chen C, Spencer A, Niesvizky R, Attal M, Stadtmauer EA, Petrucci MT, Yu Z, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD, Weber DM (2009b) Long-term follow up on overall survival from the MM-009 and MM 010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, in *Leukemia 23: 2147-2152*
14. Dimopoulos MA, Delforge M, Hajek R, Kropff M, Petrucci MT, Lewis P, Nixon A, Zhang J, Mei J, Palumbo A (2013) Lenalidomide, melphalan and prednisone, followed by lenalidomide maintenance, improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial, in: *Haematologica 98(5):784-788*
15. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi A, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, Rabin N, Orłowski RZ, Komarnicki M, Suzuki K, Plesner T, Yoon SS, Ben Yehuda D, Richardson PG, Goldschmidt H, Reece D, Lisby S, Khokhar NZ, O'Rourke L, Chiu C, Qin X, Guckert M, Ahmadi T, Moreau P, POLLUX Investigators. (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, in: *The New England Journal of Medicine, October 6, 2016, Vol. 375 No. 14: 1319-1331*
16. Durie BG, Salmon SE (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival, in: *Cancer (1975), 36: 842-854*

17. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, Gertz M, Dimopoulos M, Westin J, Sonneveld P, Ludwig H, Gahrton G, Beksac M, Crowley J, Belch A, Boccadaro M, Cavo M, Turesson I, Joshua D, Vesole D, Kyle R, Alexanian R, Tricot G, Attal M, Merlini G, Powles R, Richardson P, Shimizu K, Tosi P, Morgan G, Rajkuma, SV; International Myeloma Working Group (2006) International uniform response criteria for multiple myeloma, in: *Leukemia 20: 1467-1473*
18. Ferlay J, Bray F, Pisani P & Parkin DM (2004) GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, in: *IARC Cancer Base No 5 version 2.0. Lyon: IARC Press*
19. Fayers P, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksac M, Brinchen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson, I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T (2011) Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials, in: *Blood Vol. 118: 1239-1247*
20. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, Narni F, Carella AM, Beksac M, Bosi A, Milone G, Corradini P, Schönland S, Friberg K, van Biezen A, Goldschmidt H, de witte T, Morris C, Niederwieser D, Garderet L, Kröger N for the EBMT Chronic Malignancies Working Party Plasma Cell Disorders Subcommittee (2013) Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study, in *Blood Vol. 121 number 25: 5055-5063*
21. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, v Lilienfeld-Toal M, Orlopp K, Schmidt-Wolf I, Gorschlüter M (2005) A systematic review of phase II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, in *British Journal of haematology, Vol. 132: 584-593*
22. Goldschmidt H (2002) Klinische Manifestationen in Das Multiple Myelom (Plasmozytom) Diagnose und Therapie, in: *H.Goldschmidt und F.W.Cremer (Hrsg.) UNI-MED Verlag 2002: 30-33*
23. Gregory WM, Richards MA, Malpas JS (1992) Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: An overview of published trials, in: *J Clin Oncol 10: 334-342*
24. Greipp PR et al. (2005) International staging system for multiple myeloma, in: *J Clin Oncol (2005), 23: 3412-3420*

25. Grey-Davies E, Bosworth JL, Boyd KD, Ebdon C, Saso R, Chitnavis D, Mercieca JE, Morgan GJ, Davies FE (2012) Bendamustine, Thalidomide and Dexamethasone is an effective salvage regimen for advanced stage multiple myeloma, in: *British Journal of haematology*, Vol. 156: 552-555
26. Herold M, Schulze A, Niederwieser D, Franke A, Fricke HJ, Richter P, Freund M, Ismer B, Dachselt K, Boewer C, Schirmer V, Weniger J, Pasold R, Winkelmann C, Klinkenstein C, Schulze M, Arzberger H, Bremer K, Hahnfeld S, Schwarzer A, Muller C (2006) Bendamustine, vincristine and prednisone (BOP) versus cyclophosphamide, vincristine and prednisone (COP) in advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma: results of a randomised phase III trial (OSHO# 19), in: *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 132: 105–112
27. International Myeloma Working Group (2003) Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Group, in: *British Journal of haematology*, Vol. 121: 749-757
28. Jacobson DR, Zolla-Pazner S (1986) Immunosuppression and infection in multiple myeloma, in: *Seminars in oncology*, 1986 Sept., 13(3): 282-290
29. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, De La Rubia J, Garderet L, Laribi K, Bosi A, Marasca R, Laubach J, Mohrbacher A, Carella AM, Singhal AK, Tsao LC, Lynch M, Bleickardt E, Jou YM, Robbins M, Palumbo A. (2016) Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM, in: *Blood*, 2016 Jun 9; Vol. 127(23): 2833-2840.
30. Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC, Richardson PG, Anderson KC, Soiffer RJ, Alyea EP (2007) High-dose Therapy with Single Autologous Transplantation versus Chemotherapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systemic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, in: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 13: 183-196
31. Knop S, Straka C, Haen M, Schwedes R, Hebart H, Einsele H (2005) The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy, in: *Haematologica* 90: 1287-1288

32. Knop S, Gerecke C, Liebisch P, Topp MS, Platzbecker U, Sezer O, Vollmuth C, Falk K, Glasmacher A, Maeder U, Einsele H, Bargou RC (2009) Lenalidomide, adriamycin, and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom), in *Blood*, 2009 Apr 30, Vol. 113(18): 4137-4143
33. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Westin J (1994) renal function in newly diagnosed multiple myeloma- a demographic study of 1533 patients, in: *Eur J Haematol*, 1994 Oct., 53(4): 107-212
34. Krebs in Deutschland 2011/2012 (2013) 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin: 126-129
35. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA (2008) Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies, in: *Blood*, 2008 March 1, Vol. 111: 2516-2520
36. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, Lonial S, Laubach JP, Hamadani M, Stewart AK, Hari P, Roy V, Vescio R, Kaufman JL, Berg D, Liao E, Di Bacco A, Estevam J, Gupta N, Hui AM, Rajkumar V, Richardson PG (2014) Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma. An open-label phase 1/2 study, in: *Lancet Oncol*. 2014 Dec, 15(13): 1503-1512
37. Kumar SK, Krishnan A, LaPlant B, Laumann K, Roy V, Zimmermann T, Gertz MA, Buadi FK, Goldstein KS, Birgin A, Fiala M, Duarte L, Maharaj M, Levy J, Vij R, (2015) Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with durable responses in relapsed multiple myeloma, in: *American Journal of Hematology*, Vol. 90 No. 12: 1106-1110
38. Kumar SK; LaPlant BR, Reeder CB, Roy V, Halvorson AE, Buadi F, Gertz MA, Bergsagel PL, Dispenzieri A, Thompson MA, Crawley J, Kapoor P, Mikhael J, Stewart K, Hayman SR, Hwa YL, Gonsalves W, Witzig TE, Ailawadhi S, Dingli D, Go RS, Lin Y, Rivera CE, Rajkumar SV, Lacy MQ (2016) Randomized phase2 trial of ixazomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib, in: *Blood*, 2016 Nov 17, Vol. 128(20): 2415-2422; (Epub ahead of print: 2016 Oct 4. pii: blood-2016-05-717769.)

39. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp P (2003) Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma, in: *Mayo Clin Proc*, 78: 21-33
40. Larionov LF, Khokhlov AS, Shodinskaya EN, Vasina OS, Trusheikina VI, Novikova MA (1955) On the antitumor activity of n-di(2-chlorethyl)-aminophenylalanine (sarcosylsin), in: *Byull Eksptl Biol I Med*, 1: 48-51
41. Lau, I-J., Smith. D., Aitchison, R., Blesing, N., Roberts, P., Peniket, A., Yong, K., Rabin, N., Ramasamy (2015) Bendamustine in combination with thalidomide and dexamethasone is a viable salvage option in myeloma relapsed and/or refractory to bortezomib and lenalidomide, in: *Ann Hematol* 94: 643-649
42. Levy V, Katsahian S, Femand JP, Mary JY, Chevret S (2005) A Meta-Analysis on Data From 575 Patients With Multiple Myeloma Randomly Assigned to Either High-Dose Therapy or Conventional Therapy, in: *Medicine Volume 84 Number 4*: 250
43. Ludwig H (1986) Die Klinik des Multiplen Myeloms, in: *Onkologie* 9: 202-208
44. Ludwig H, Kasparu H, Leitgeb C, Rauch E, Linkesch W, Zojer N, Greil R, Seebacher A, Pour L, Weissmann A, Adam Z (2014) Bendamustine-Bortezomib-Dexamethasone (BBD) is an active and well tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, in: *Blood*, 2014 Feb 13, Vol. 123(7): 985-991
45. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, Rubia J, de Arriba F, Corral LL, Rosinol L, Paiva B, Palomera L, Bargay J, Oriol A, Prosper F, Lopez J, Olavarria E, Quintana Nuria, Garcia JL, Blade J, Lahuerta JJ, SanMiguel JF (2013) Lenalidomide plus Dexamethasone for High risk Smoldering Multiple Myeloma, in: *N Engl J Med The New England Journal of Medicine*, August 1, 2013, Vol. 369 No.5: 438-447
46. Mateos MV, Oriol A, Rosinol L, de Arriba F, Puig N, Martin J, Martinez-Lopez J, Echeveste MA, Sarra J, Ocio EM, Ramirez G, Martinez R, Palomera L, Payer A, Iglesias R, de la Rubia J, Alegre A, China AI, Blade J, Lahuerta JJ, San Miguel JF (2015) Bendamustine, bortezomib and prednisone for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma patients: results of a prospective phase 2 Spanish/Pethesma trial, in: *Haematologica* 100(8):1096-1102
47. Meran JG, Zojer N, Ludwig H (1999) Klinik, Diagnose und Prognose des Multiplen Myeloms, in: *Onkologie* 5: 297-306
48. Moreau P, Attal M, Facon T (2015) Frontline therapy of multiple myeloma, in *Blood*, 2015 May 14, Vol. 125(20): 3076-3084

49. Moreau P, Joshua D, Chang WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, Facon T, Ludwig H, Pour L, Niesvizky R, Oriol A, Rosinool L, Suvorov A, Gaidano G, Pika T, Weisel K, Goranova-Marinova V, Gillenwater HH, Mohamed N, Aggarwal S, Feng S, Dimopoulos MA (2016) Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexametasone in the phase 3 ENDEAVOR study, in: *Leukemia: 2016 Aug 5*. doi:10.1038/leu.2016.186 (Epub ahead of print)
50. Neben K, Henk M. Lokhorst, Anna Jauch, Uta Bertsch, Thomas Hielscher, Bronno van der Holt, Hans Salwender, Igor W. Blau, Katja Weisel, Michael Pfreundschuh, Christof Scheid, Ulrich Dührsen, Walter Lindemann, Ingo G. H. Schmidt-Wolf, Norma Peter, Christian Teschendorf, Hans Martin, Mathias Haenel, Hans G. Derigs, Marc S. Raab, Anthony D. Ho, Helgi van de Velde, Dirk Hose, Pieter Sonneveld, Hartmut Goldschmidt (2012) Administration of bortezomib before and after autologous stem cell transplantation improves outcome in multiple myeloma patients with deletion17p., in: *Blood, 2012 Jan 26, Vol. 119(4): 940-948*
51. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, Liberati AM, Ballanti S, Attolico I, Caraffa P, Alesiani F, Caravita di Toritto T, Gentili S, Tosi P, Brunori M, Derudas D, Ledda A, Gozzetti A, Cellini C, Malerba L, Mele A, Andriani A, Galimberti S, Mondello P, Pulini S, Coppetelli U, Fraticelli P, Oliveri A, Leoni P (2013) Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a phase II study, in: *Blood Cancer J, Nov 22;3:e162*.doi: 10.1038/bcj.2013.58
52. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Yehuda DA, Petrucci MT, Pezatti S, Caravita T, Cerrato C, Ribakovski E, Genuardi M, Cafro A, Marcatti M, Catalano L, Offidani M, Carella AM, Zarnagi E, Patriarca F, Musto P, Evangelista A, Ciccone G, Omede P, Crippa C, Corradini P, Nagler A, Boccadoro M, Cavo M (2014) Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma, in: *The New England Journal of Medicine, September 4,2014, Vol. 371 No 10: 895-905*
53. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators. (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, in: *The New England Journal of Medicine, August 25, 2016, Vol. 375 No 8: 754-766*
54. Peest D (2012) Einführung, Epidemiologie und Symptomatik in Multiples Myelom: Moderne Diagnoseverfahren, aktuelle Behandlungsoptionen und Supportivtherapie, in: *D.Peest/H.Goldschmidt (Hrsg.) Deutscher Ärzte-Verlag Köln (2012): 1-18*

55. Pönisch, W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachsel K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M., Bittrich A, Freund, M., Pasold R, Friedrich T, Helbig W, Niederwieser D (2006) Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone – a randomized phase III study of the East German Study Group of Haematology and Oncology (OSHO), in: *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 132: 205–212
56. Pönisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, Hoffmann FA, Boldt T, Schwarzer A, Ritter U, Rohrberg R, Schwalbe E, Uhlig J, Zehrfeld T, Schirmer V, Haas A, Kreibich U, Niederwieser D; East German Study Group of Haematology and Oncology (OSHO) (2008) Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial, in: *British Journal of haematology*, Vol. 143: 191-200
57. Pönisch W, Bourgeois M, Moll B, Heyn S, Jäkel N, Wagner I, Rohrberg R, Hurtz HJ, Schmalfeld M, Aßmann M, Edelmann T, Mohren M, Hoffmann FA, Becker C, Schwarzer A, Schönfelder U, Zehrfeld T, Hensel G, Löschke K, Krahl R, AlAli HK, Niederwieser D (2013) Combined Bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma, in: *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 139: 499-508
58. Pönisch W, Plötze M, Holzvogt B, Andrea M, Schliwa T, Zehrfeld T, Hammerschmidt D, Schwarz M, Edelmann T, Becker C, Hoffmann FA, Schwarzer A, Kreibich U, Gutsche K, Reifenrath K, Schwarzbach H, Heyn S, Franke GN, Jentsch M, Leiblein S, Schwind S, Lange T, Vucinic V, AlAli HK, Niederwieser D (2015) Stem cell mobilization and autologous stem cell transplantation after pre-treatment with bendamustine, prednisone and bortezomib (BPV) in newly diagnosed multiple myeloma: *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 141: 2013–2022
59. Pozzi S, Gentile M, Sacchi S, Marcheselli R, Corso A, Cocito F, Musto P, Guarini A, Minoia C, Vincelli I, Ria R, Rivolti E, Mele G, Bari A, Mazzone C, Badiali S, Marcheselli L, Palumbo A, Morabito F (2016) Bendamustine, Low-dose dexamethasone, and lenalidomide (BdL) for treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma confirms very promising results in a phase I/II study, in: *Leuk Lymphoma*. 2016 Jul21:1-8 (Epub ahead of print)

60. Preiss R, Teichert J, Seidel A, Pönisch W, Niederwieser D, Lofti M, Matthias M, Merkle K (2003) Pharmacokinetics and toxicity profile of bendamustine in myeloma patients with end-stage renal disease (abstract), in: *The Hematology Journal* 4, suppl.1: 394
61. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF (2014) International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma, in: *Lancet oncol.* 2014 Nov;15 (12): e538-548
62. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, LeBlanc R, Catley LP, Doss D, Kelly K, McKenney M, Mechlowsic J, Freeman A, Deocampo R, Rich R, Ryoo JJ, Chauhan D, Balinski K, Zeldis J, Anderson KC (2002) Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma, in: *Blood*, 2002 Nov 1;Vol. 100(9): 3063-3067
63. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, San Miguel JF, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Dalton WS, Boral AL, Esseltine DL, Porter LB, Schenkein D, Anderson KC (2005) Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed and refractory multiple myeloma, in: *The New England Journal of Medicine*, June 16, 2005, Vol. 352: 2487-2498
64. Roodman GD (2004) Pathogenesis of myeloma bone disease, in: *Blood cells Mol Dis* (2004), 32: 290-292
65. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos MA (2013) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial, in: *The Lancet Oncology* 14: 1055-1066

66. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, Jedrzejczak WW, Günther A, Nakorn TN, Siritanaratkul N, Schlossman RL, Hou J, Moreau P, Lonial S, Lee JH, Einsele H, Sopala M, Bengoudadifa BR, Binlich F, Richardson PG (2016) Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial, in: *Lancet Haematol.* 2016 Oct 14. pii: S2352-3026 (16): 30147-30148
67. Schey,S., Brown, S.R., Tillotson, A-L., Williams, C., Davies, F., Morgan, G., Cavenagh, J., Cook, G., Cook, M., Orti, G., Morris, C., Sherratt, D., Flanagan, L., Gregory, W., Cavet, J. (2015) Bendamustine, thalidomide and dexamethasone combination therapy for relapsed/refractory myeloma patients: results of the MUKone randomized dose selection trial, in: *British Journal of haematology*, Vol. 170: 336-348
68. Schönrich G, Raftery M, Schnitzler P, Rohr U, Goldschmidt H (1998) Absence of a correlation between Kaposi's associated herpes virus (KSHV/HHV-8) and multiple myeloma, in: *Blood*, 1998 Nov 1;Vol. 92(9):3474-3475
69. Shimizu Y, Kato H, Schull W (1990) Studies of the mortality of A-bomb survivors 9. Mortality, 1950-1985: part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86), in *Radiation Research*, Feb. 1990, Vol. 121 No. 2: 120-141
70. Singhal S, Metha J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, Anaissie E, Wilson C, Dhodapkar M, Zeldis J, Barlogie B (1999) Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma, in: *The New England Journal of Medicine*, November 18, 1999, Vol. 341: 1565-1571
71. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosinol L, Blade J, Lahuerta JJ, Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, Attal M, Lokhorst AD, Desai A, Cakana A, Liu K, van de Velde H, Essltine DL, Moreau P (2013) Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: A metanalysis of Phase III randomized , controlled trials, in: *Journal of Clinical Oncology*, 2013 Sep 10, Vol. 31 No. 26: 3279-3287
72. Stewart AK, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel DS, Niesvizky R, Jakubowiak AJ, San-Miguel JF, Ludwig H, Buchanan J, Cocks K, Yang X, Xing B, Zojwalla N, Tonda M, Moreau P, Palumbo A (2016) Health-Related Quality of Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma, in: *Journal of Clinical Oncology*, 2016 Sep 6. pii: JCO669648. (Epub ahead of print)

73. Tong Y, Qian J, LiY, Meng H, Jin J (2007) The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients, in: *American Journal of Hematology*, Vol. 82 No. 5: 403-404
74. Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, Lokhorst HM, Voorhees PM, Richardson PG, Chari A, Sasser AK, Axel A, Feng H, Uhlar CM, Wang J, Khan I, Ahmadi T, Nahi H. (2016) Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma, in: *Blood*, 2016 Jul 7; Vol. 128(1): 237-244
75. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD for the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. (2007) Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America, in: *The New England Journal of Medicine*, 2007 Nov 22, Vol. 357 No. 21: 2133-2142
76. Weisel K (2016) Spotlight on elotuzumab in the treatment of multiple myeloma: the evidence to date, in: *Onco Targets Therapy*, 2016 Oct 5; 9: 6037-6048. *eCollection 2016*

Erklärung über den Anteil an der Promotionsarbeit

Die Planung der Studie und Erstellung des Studienprotokolls erfolgte durch Dr. med. W. Pönisch (P).

Erstellung der Studienmeldebögen durch S. Heyn (H).

Gemeinsame Betreuung der 21 Studienpatienten während der Laufzeit der Studie von September 2009 bis März 2012 (regelmäßige Teilnahme an den wöchentlichen Visiten) durch P und H.

Durchführung der regelmäßigen Befragung zu Nebenwirkungen und Ausfüllen der entsprechenden Meldebögen für jeden Patienten durch H, Kontrolle durch P.

Zusammenstellung der Studienergebnisse mit Erstellung der Tabellen und Abbildungen durch H.

Die biostatistischen Analysen für Tabellen 7, 8 und 9 sowie die Abbildungen 1 und 2 der Publikation wurden von einem Biostatistiker durchgeführt und hergestellt. Die Tabellen und Abbildungen wurden für die vorliegende Promotionsarbeit direkt verwendet.

Erstellung der Literaturrecherche für die Einleitung der Publikation durch H. Gemeinsame Erstellung des Diskussionsteiles der Publikation durch H und P. Selbständige Anfertigung der Promotionsarbeit unter Verwendung der Ergebnisse der Publikation durch die Promovendin.

Hervorzuheben ist, dass die Resultate dieser Arbeit im *British Journal of Haematology* im Mai 2013 publiziert wurden (Pönisch W, Heyn S, Beck J, Wagner I, Mohren M, Hoffmann FA, Lange T, Schmalfeld M, Zehrfeld T, Schwarzer A, Winkelmann C, Edelmann T, Röhrborn R, Hebenstreit K, Al-Ali HK, Jäkel N, Niederwieser D (2013) Lenalidomide, bendamustine and prednisolone exhibits a favourable safety and efficacy profile in relapsed or refractory multiple myeloma: final results of a phase 1 clinical trial OSHO - #077, in: *British Journal of Haematology*, 2013 Jul, Vol. 162(2): 202-209).

Die Resultate dieser Promotionsarbeit wurden nicht einer anderen Behörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt.

Leipzig, September 2017

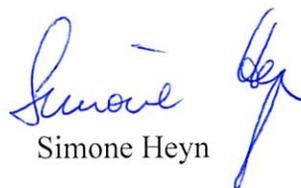

Dr. med. W. Pönisch


S. Heyn

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Leipzig, den 13.09.2017


Simone Heyn

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet und mich in fachlicher und persönlicher Hinsicht unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der Selbstständigen Abteilung für Hämatologie, Internistische Onkologie und Hämostaseologie des Universitätsklinikums Leipzig (AöR) schreiben zu können.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Wolfram Pönisch ohne dessen tatkräftige Unterstützung, zahlreiche Hinweise und Erklärungen diese Arbeit hätte nicht realisiert werden können.

Danken möchte ich außerdem Herrn Dr. rer. nat. Rainer Krahl für die Hilfe bei der statistischen Analyse und graphischen Darstellung der Ergebnisse

Ich danke allen Studienassistenten, insbesondere Frau Ina Wagner, den Ärzten und Schwestern der Hämatologischen Ambulanz für ihre vielfältige Unterstützung.

Für die Überweisung der Patienten zum Einschluss in die RBP-Studie möchte ich mich bei folgenden Zentren herzlich bedanken:

- Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Hospital Johanniter Krankenhaus, M. Mohren, Stendal
- Internistische Gemeinschaftspraxis Hoffmann/Zimmermann, Leipzig
- Praxis für Hämatologie M. Schmalfeld, Halle (Saale),
- Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Johann Kentmann Krankenhaus, T. Zerfeld, Torgau
- Hämatologisch onkologische Gemeinschaftspraxis Aldaoud/Schwarzer, Leipzig
- Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Paul Gerhardt Stift, C. Winkelmann, Wittenberg
- Praxis für Hämatologie, T. Edelmann, Schkeuditz

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meiner Familie und Freunden bedanken, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.