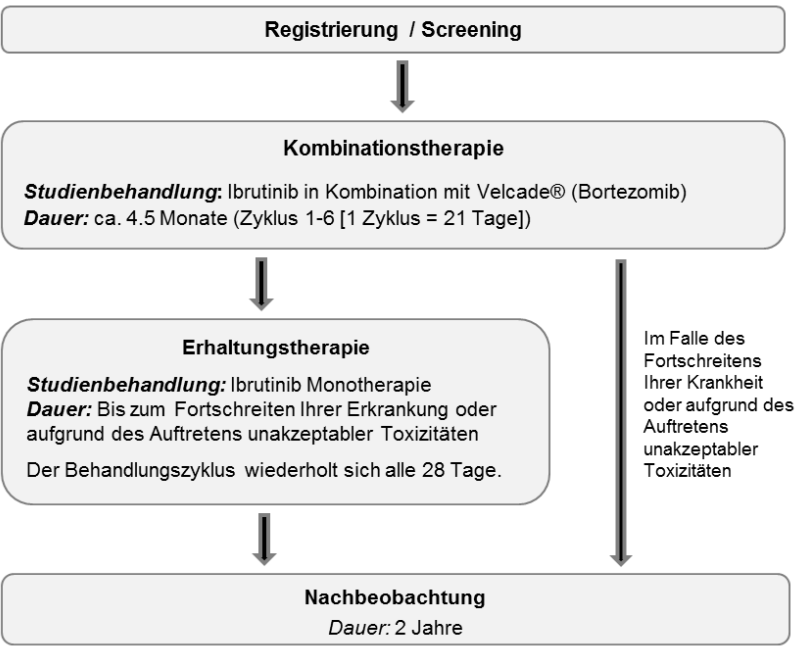


Zusammenfassung des Studienprotokolls (Synopsis)

Sponsor	SAKK – Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung		
Titel der Studie :	SAKK 36/13: Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Bortezomib zur Behandlung von Patienten mit Mantelzelllymphom; eine multizentrische Phase I/II Studie		
Kurztitel:	SAKK 36/13		
Protokoll (Version / Datum)	Version 2.0, 04.05.2015		
Studienregistrierung:	EudraCT Nummer	2014-003893-17	
	Trials.gov Nummer	NCT02356458	
	SNCTP Nummer	SNCTP000001235	
Studienkategorie mit Begründung	Ibrutinib und Bortezomib sind für die Behandlung von Patienten mit refraktären oder rezidiven Mantelzelllymphom zugelassen. Die Anwendung von Bortezomib findet in Übereinstimmung mit der Marktzulassung statt, die Dosierung von Ibrutinib dagegen nicht. Aufgrund den Vorgaben des Humanforschungsgesetz [1] und der dazugehörigen Verordnung KlinV ist diese Studie daher in die Kategorie B eingeteilt.		
Klinische Phase	Phase I / Phase II		
Hintergrund Beweggründe	Das Mantelzelllymphom zeichnet sich durch eine für B-Zell Lymphome vergleichsweise schlechte Prognose aus. Dies erklärt sich durch häufige Rückfälle und dem meist ausgedehnten Krankheitsstadium und höherem Alter (median 60-65 Jahre) bei Diagnosestellung. Da das krankheitsfreie Intervall mit jedem Rückfall immer kürzer wird, drängen sich neue, gut verträgliche Therapien gerade bei diesem Lymphomtyp auf. Nachgewiesenermassen handelt es sich bei Bortezomib und Ibrutinib um zwei wirksame Medikamente zur Behandlung von Mantelzelllymphomen [2, 3]. Kürzlich wurde <i>in vitro</i> überzeugend ein Synergismus dieser beiden Medikamente gezeigt [4]. Aufgrund des zusätzlich bekannten, nicht überlappenden Nebenwirkungsprofils soll hier die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Medikamentenkombination bei Patienten mit vorbehandeltem Mantelzelllymphom untersucht werden.		
Ziele der Studie	Ziel der Studie ist es herauszufinden, ob Ibrutinib und Bortezomib in Kombination verabreicht werden können und eine gemeinsame Wirkung in der Behandlung aufweisen.		
Endpunkte		Phase I	Phase II
	Primärer Endpunkt	Dosis limitierende Toxizität (DLT) während des ersten Behandlungszyklus	Ansprechrate auf die Therapie in der Kombinationstherapie
	Sekundärer Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen • Ansprechrate auf die Therapie in der Kombinationstherapie • Ansprechrate auf die Therapie in Kombinations- und Erhaltungstherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen • Ansprechrate auf die Therapie in Kombinations- und Erhaltungstherapie • Progressions-freies Überleben unter Studienbehandlung • Zeit bis zum Therapieversagen • Dauer des objektiven Ansprechens auf die Therapie

<p>Studiendesign</p>	<p>Internationale prospektive multizentrische einarmige Phase I/II Studie</p> 	
<p>Ein- und Ausschlusskriterien</p>	<p>Haupteinschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch bestätigtes Mantelzell-lymphom (MCL) mit Überexpression von Cyclin D1 oder einem Nachweis von t(11;14) • Refraktäres MCL oder Rezidiv nach Vorbehandlungen mit ≤2 Behandlungslinien mit Chemotherapie, die nicht Bortezomib enthalten haben. (inkl. Hochdosis-therapie) • Mindestens eine messbare Läsion ≥11 mm (grösster transversaler Durchmesser) mit CT Scan oder MRI • Adäquate Blutwerte, Leber- und Nierenfunktion • Wirksame Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen und Männern, die sexuell aktiv sind. • Negativer Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen und Frauen dürfen nicht stillen 	<p>Hauptausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Therapie mit Ibrutinib und Bortezomib • Aktuelle oder vorbestehende Erkrankungsherde im Zentralnervensystem • Ausschluss der folgenden Behandlungen vor Registrierung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grössere Operationen innerhalb von 4 Wochen ▪ Gleichzeitige Behandlung mit experimentellen Medikamenten oder in einer klinischen Studie innerhalb von 4 Wochen ▪ Chemotherapien oder Bestrahlungen innerhalb von 3 Wochen ▪ Impfungen mit lebenden, abgeschwächten Impfstoffen innerhalb von 4 Wochen • Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder intrakranielle Blutung innerhalb 6 Monate vor Beginn der Studie • Einnahme von Blutverdünnern (Warfarin or ähnliche Vitamin K Antagonisten) • Behandlungsbedarf mit starken oder moderaten CYP3A Inhibitoren • Vorherige allogene Knochenmark- bzw. Organtransplantation

Messungen und Behandlungen während der Studie

In der Studie gibt es eine Zeitabschnitt für das Screening, für die Therapie (Kombination- und Erhaltungstherapie), und für die Nachbeobachtung. In der untenstehenden Tabelle ist das Schema der Studienbehandlungen dargestellt.

Phase I und Phase II																				
	Kombinationstherapie															Erhaltungstherapie				
Zyklus	Zyklus 1 bis 6 (1 Zyklus =21 Tage)															Bis Progression oder inakzeptablen Nebenwirkungen (1 Zyklus = 28 Tage)				
Woche	1					2					3					1-4				
Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1-28
Ibrutinib	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	täglich
Bortezomib	•									•										

Untersuchungen vor der Behandlung:

Körperliche Untersuchung, Blutuntersuchungen, sowie bildgebende Verfahren (z. B. Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRI)), Elektrokardiogramm und Herzultraschall. Vor Beginn der Studie wird bei Teilnehmerinnen, die gebärfähig sind, ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Bei entsprechendem klinischen Bedarf wird eine Knochenmarkprobe entnommen und bei Involvierung des Knochenmarks eine PET bzw. PET/CT Untersuchung durchgeführt.

Untersuchungen während der Behandlung:

Körperliche Untersuchungen sowie Kontrolle von Laborwerten, bildgebende Verfahren wie CT oder MRI. Falls notwendig erfolgt eine Knochenmarkbiopsie oder wenn dies nicht möglich sein sollte ein PET bzw. PET/CT Untersuchung; Erfassen der Nebenwirkungen

Untersuchungen nach der Behandlung

Körperliche Untersuchung, Blutuntersuchungen und Kontrolle von Laborwerten, sowie bildgebende Verfahren (z. B. Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRI)), falls notwendig erfolgt eine Knochenmarkbiopsie (oder wenn dies klinisch nicht möglich sein sollte ein PET bzw. PET/CT), Erfassen der Nebenwirkungen.

Nachbeobachtung

Körperliche Untersuchung, falls noch kein Fortschreiten der Erkrankung erfolgte: bildgebende Verfahren wie CT oder MRI; Auskunft über Krankheitsstatus, Überlebensstatus, über weitere MCL Therapien und späte Nebenwirkungen, die auf die Therapie zurückzuführen sind.

Optional: Bei Studienteilnehmern, die die Einwilligung für das wissenschaftliche Projekt gegeben haben, erfolgen 5 Blutabnahmen (im Rahmen der routinemässigen Blutkontrolle) zu folgenden Zeitpunkten: Vor Beginn der Studie, nach Ende der Kombinationstherapie, nach 12 Wochen in der Erhaltungstherapie und nach Beendigung der Studienbehandlung und falls ein Rückfall der Erkrankung auftritt.

Für den **detaillierten Ablauf aller Untersuchungen** siehe Anhang Tabelle „Behandlungen für den Patienten“ für Phase I und Phase II

Studienmedikamente	<p>IBRUTINIB (Imbruvica®) – Die Dosis in der Erhaltungstherapie erfolgt gemäss Marktzulassung, in der Kombinationsbehandlung erfolgt die Dosierung möglicherweise in einer anderen Dosis.</p> <p><u>Verabreichungsform:</u> Kapseln zur oralen Einnahme</p> <p><u>Dosis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase I: 3+3 Dosisescalation von Ibrutinib mit dem Ziel die optimale Dosis für Phase II zu bestimmen <table border="1" data-bbox="549 504 1329 663"> <thead> <tr> <th>Dosis Level</th> <th>Bortezomib</th> <th>Ibrutinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1</td> <td>1.3 mg/m² Tag 1, 4, 8, 11</td> <td>280 mg/Tag p.o.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1.3 mg/m², Tag 1, 4, 8, 11</td> <td>420 mg/Tag p.o.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1.3 mg/m² Tag 1, 4, 8, 11</td> <td>560 mg/Tag p.o.</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Phase II: Die optimale Dosis, die in der Phase I der Studie festgelegt wurde • Erhaltungstherapie: 560mg p.o. <p><u>Behandlungsdauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kombinationstherapie: ca. 4.5 Monate (max. 6 Zyklen à 21 Tage) • Erhaltungstherapie: Die Gesamtdauer der Behandlung hängt von der Verträglichkeit und dem Ansprechen auf die Behandlung ab. Bei guter Verträglichkeit wird die Behandlung so lange fortgeführt, bis die Erkrankung gemäss festgelegten Kriterien fortschreitet. Der Behandlungszyklus wird alle 28 Tage wiederholt 		Dosis Level	Bortezomib	Ibrutinib	-1	1.3 mg/m ² Tag 1, 4, 8, 11	280 mg/Tag p.o.	1	1.3 mg/m ² , Tag 1, 4, 8, 11	420 mg/Tag p.o.	2	1.3 mg/m ² Tag 1, 4, 8, 11	560 mg/Tag p.o.
Dosis Level	Bortezomib	Ibrutinib												
-1	1.3 mg/m ² Tag 1, 4, 8, 11	280 mg/Tag p.o.												
1	1.3 mg/m ² , Tag 1, 4, 8, 11	420 mg/Tag p.o.												
2	1.3 mg/m ² Tag 1, 4, 8, 11	560 mg/Tag p.o.												
	<p>BORTEZOMIB (Velcade®) – Die Dosis und Verabreichungsform erfolgt gemäss der Marktzulassung.</p> <p><u>Verabreichungsform:</u> subkutane Injektion (Tag 1, 4, 8 und 11)</p> <p><u>Dosis:</u> 1.3 mg/m²</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u> Das Medikament wird nur in der Kombinations-therapie verwendet: 4.5 Monate (maximal 6 Zyklen à 21 Tage)</p>													
Patientenanzahl	<p>Phase I</p> <p>4-18 Patienten je nach Verträglichkeit der Therapie</p> <p>Minimal 4 Patienten (im Falle von 2 DLTs der ersten beiden Patienten im Dosislevel 1 und 2 DLTs in den ersten 2 Patienten im Dosislevel -1)</p> <p>Maximal 18 Patienten (im Fall von jeweils 6 Patienten in jedem Dosislevel)</p>	<p>Phase II</p> <p>55 evaluierbare Patienten (inkl. 6 Patienten aus der Phase I, die im entsprechenden Dosislevel behandelt wurden)</p> <p>Die Anzahl von 55 Patienten ergibt sich aus den statistischen Berechnungen zum Erreichen des primären Endpunkts.</p>												
Studiendauer:	Ca. 5.5 Jahre (inkl. 2 Jahre Nachbeobachtung)													
Studienablauf:	Einschluss erster Patient Q2-3 2015 Ende der Rekrutierung Q4 2017 - Q1 2018, Ende der Behandlungsdauer Q1 2019 Abschluss der Studie: Q1 2021													
Studienarzt	PD Dr. Urban Novak Inselspital Bern Phone: +41 31 632 41 14 urban.novak@insel.ch													
Studienzentren	Multizentrisch, ca. 11 Zentren in der Schweiz und 3 Zentren in Italien													

Statistische Analyse	<p>Phase I</p> <p>Design: 3+3 Dosisescalation</p> <p>Das Ziel der Phase I der Studie ist, die optimale Dosierung der Studientherapie herauszufinden. Dazu werden alle evaluierbaren Patienten („full analysis population“) verwendet.</p> <p>DLTs, unerwünschte Ereignisse (AEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden vollständig aufgeführt.</p>	<p>Phase II</p> <p>Design: A'Hern single-stage design</p> <p>Das Ziel der Phase II der Studie ist, die Effektivität der Therapie zu zeigen. Hierbei wird ein Ansprechen von höchstens 65% der Studienteilnehmer als nicht vielversprechend angesehen. Mit 55 Studienteilnehmern hat man eine Güte von 80%, um auf dem Signifikanzniveau von 5%, eine wahre Ansprechrate von 80% zu erkennen.</p> <p>Alle 55 evaluierbaren Patienten („full analysis population“) werden in die primäre Endpunktanalyse miteinbezogen. Falls 42 oder mehr Patienten ein komplettes oder partielles Ansprechen auf die Therapie zeigen, wird die Studientherapie als aktiv und vielversprechend für weitere Untersuchungen eingestuft.</p>
GCP Erklärung:	Die Studie wird unter Einhaltung der aktuellen GCP Richtlinien, die aktuellen Version der „Declaration of Helsinki“, den ICH-GCP oder ISO EN 14155 (soweit erforderlich) und den nationalen legalen und regulatorischen Voraussetzungen durchgeführt.	

Erklärung für den Einschluss von schutzbedürftigen Patienten

Nicht zutreffend

Rekrutierungsmethode:

Patienten werden gemäss den Protokollvorgaben von den Prüfärzten mit Hilfe der lokalen Patienten-Datenbanken rekrutiert.

Studienablauf - Behandlungen für den Patienten inkl. Tabelle:

Vor Einschluss in die Studie erfolgt eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung des Patienten. Studienspezifische Untersuchungen werden nur nach schriftlichem Einverständnis (informed consent) durchgeführt.

Studienunspezifische Untersuchungen:

- CT oder MRI vor Einschluss, nach Zyklus 3 und 6 der Kombinationstherapie und alle 12 Wochen in der Erhaltungstherapie bis zur Progression; in der Nachbeobachtungstherapie, falls notwendig, alle 12 Wochen
- Entnahme einer Knochenmarksprobe (falls klinisch erforderlich)
- Körperliche Untersuchung und Anamnese
- Blutentnahme zur Bestimmung von Blutbild, Nieren- und Leberfunktion, LDH,
- Schwangerschaftstest
- EKG vor Beginn der Studienbehandlung
- Blutentnahme zur Bestimmung der Immunglobuline und des Beta2-Mikroglobulins
- Serologie für HIV, Hepatitis B und C

Studienspezifische Untersuchungen:

- genaue Erfassung aller Nebenwirkungen der Therapie
- Kombinationstherapie Zyklus 1 (nur Phase I): wöchentlich Kontrollen mit Blutentnahme
- Echokardiographie (Herzultraschall) vor Beginn der Studienbehandlung

- Optional: Sammeln von Blutserumproben (im Rahmen der normalen Blutabnahme) vor Beginn der Studienbehandlung, am Ende der Kombinationstherapie, in der Erhaltungstherapie (nach 12 Wochen) und in der ersten Nachbeobachtung

Für den detaillierten Ablauf aller Untersuchungen siehe Anhang (Tabelle der Studienbehandlungen für Phase I und Phase II).

Studienspezifische Risiken/Belastungen und Unannehmlichkeiten

Bei jeder Behandlung besteht ein gewisses Risiko von Nebenwirkungen. Die Hauptnebenwirkungen von Ibrutinib sind Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, verminderte Anzahl von (roten und weissen) Blutkörperchen und Infektionen. Weniger häufige und seltene schwere Nebenwirkungen können in Form von Blutungen, Nieren- und Herzproblemen auftreten.

Die Hauptnebenwirkungen von Bortezomib sind Magen-Darm Probleme, Kraftlosigkeit, Müdigkeit, Schmerzen und Taubheitsgefühle, Prickeln oder Brennen in Händen und Füssen, vorübergehende verminderte Anzahl von Blutplättchen und vorübergehende Hautveränderungen an der Injektionsstelle. Sehr selten können schwere Nebenwirkungen am Herz, in Form allergischer Reaktionen, an der Leber oder an der Lunge auftreten.

Deckung von Schäden:

Ja; Die SAKK ersetzt Schäden, welche Teilnehmer / Teilnehmerinnen im Rahmen der klinischen Studie erleiden. Zu diesem Zweck hat die SAKK eine spezielle Versicherung für Klinische Studien bei der Versicherung Chubb Insurance Company of Europe SE in Zürich, abgeschlossen. Die Versicherungssumme beträgt CHF 10'000'000.

Aufbewahrung von Daten und Patientenmaterial für zukünftige wissenschaftliche Projekte:

Ja, Informationen zu diesem Thema finden Sie im Studienprotokoll Kapitel 18 und in der speziellen zusätzlichen Patienteninformation für wissenschaftliche Untersuchungen.

Ethische Betrachtung:

Das Mantelzelllymphom ist eine bisher unheilbare Krankheit mit häufigen Rückfällen. Es gibt derzeit keine Standardtherapie bei einem Rückfall. Obschon der klinische Nutzen der hier verwendeten einzelnen Medikamente (Ibrutinib und Bortezomib) in Studien bei Patienten, die einen Rückfall erlitten haben, nachgewiesen ist, wurde die Kombinationstherapie noch nicht geprüft. Entsprechend soll die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Medikamentenkombination untersucht werden. Es erscheint möglich, dass die Kombination der beiden Medikamente einen klinischen Nutzen zeigen könnte, um die Krankheit lange bei der zu untersuchenden Patientengruppe unter Kontrolle zu halten. Entsprechend könnte der Nutzen eine verlängerte Zeit bis zu einem Rückfall oder ein verlängertes progressionsfreies Überleben sein. Ibrutinib und Bortezomib werden im allgemeinen gut toleriert (siehe auch Abschnitt „Studienspezifische Risiken/Belastungen und Unannehmlichkeiten“). Der Patient wird während der Studie genau auf jegliche Behandlungsnebenwirkungen untersucht. Dank der Studienteilnahme können PatientInnen einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser Erkrankungen und deren Behandlung leisten, die auch anderen Personen zugute kommen kann.

Referenzen:

1. HRA, *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) vom 30. September 2011 (Stand am 1. Januar 2014) / Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) du 30 septembre 2011 (Etat le 1er janvier 2014)*, 810.30., Government, Editor, <http://www.admin.ch/opc/de/official-compilation/2013/3215.pdf>.
2. Pharmacyclis, I., *FULL PRESCRIBING INFORMATION Ibrutinib (Imbruvica)*, USA. 2013.
3. O'Connor, O.A., et al., *Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with patients with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre Phase 2 clinical trial*. Br J Haematol, 2009. **145**(1): p. 34-9.
4. Dasmahapatra, G., et al., *The Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 synergistically increases proteasome inhibitor activity in diffuse large-B cell lymphoma (DLBCL) and mantle cell lymphoma (MCL) cells sensitive or resistant to bortezomib*. Br J Haematol, 2013. **161**(1): p. 43-56.

Anhang

Behandlungen Phase I:

Vor der Behandlung	Während der Behandlung Kombinationstherapie (Zyklus 1-6) und nachfolgende Erhaltungstherapie	Nach der Behandlung (bis 2 Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> • Arztgespräch • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle, Test auf HIV, Hepatitis B und C und Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, Untersuchung auf Immunglobuline und Beta2 mikroglobulin (Blutabnahme max. 35 ml) • CT oder MRI • Bei Involvierung des Knochenmarks: PET bzw. PET/CT • EKG und Herzultraschall • <i>Falls erforderlich:</i> Knochenmarkpunktion • <i>Falls zutreffend:</i> Schwangerschaftstest • <i>Falls zutreffend:</i> Erneute Tumorbiopsie • <i>Falls zutreffend:</i> Blutabnahme für wissenschaftliche Untersuchungen (vgl. separate Studieninformation) 	<p><u>Kombinationstherapie</u> <i>Am Tag 1 von jedem Zyklus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arztgespräch • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion (Blutabnahme max. 25 ml) <p><i>Wöchentlich im ersten Zyklus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbildkontrolle (Blutabnahme max. 10ml) • Arztgespräch <p><i>Am Tag 8 im Zyklus 2 bis 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbildkontrolle (Blutabnahme max. 10 ml) <p><i>Am Tag 1 von Zyklus 3 und 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung auf Immunglobuline und Beta2 mikroglobulin (Blutabnahme max. zusätzlich 10 ml Blut zur regelmässigen Blutbildkontrolle) <p><i>Nach Zyklus 3 und nach Zyklus 6:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CT oder MRI <p><i>Am Ende der Kombinations-therapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Falls erforderlich:</i> Knochenmarkpunktion oder PET bzw. PET/CT <p><u>Erhaltungstherapie</u> <i>Monatlich</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arztgespräch • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion (Blutabnahme max. 25 ml) <p><i>Alle 3 Monate</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CT oder MRI • Untersuchung auf Immunglobuline und Beta2mikroglobulin (Blutabnahme max. zusätzlich 10 ml Blut zur regelmässigen Blutbildkontrolle) 	<p><u>Abschlussuntersuchung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arztgespräch • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion, Untersuchung auf Immunglobuline und Beta2 mikroglobulin (Blutabnahme max. 25 ml) • <i>Falls erforderlich:</i> CT oder MRI • <i>Falls erforderlich:</i> Knochenmarkpunktion oder PET bzw. PET/CT <p><i>anschliessend alle 3 Monate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Arztgespräch • Befragung bezüglich Ihres Krankheitszustandes • <i>Falls die Therapie nicht aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung beendet wurde:</i> CT oder MRI

Behandlungen Phase II

Vor der Behandlung	Während der Behandlung Kombinationstherapie (Zyklus 1-6) und nachfolgende Erhaltungstherapie	Nach der Behandlung (bis 2 Jahre)
<ul style="list-style-type: none"> • Arztgespräch • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle, Test auf HIV, Hepatitis B und C und Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, Untersuchung auf Immunoglobuline und Beta2 mikroglobulin (Blutabnahme max. 35 ml) • CT oder MRI • Bei Involvierung des Knochenmarks: PET bzw. PET/CT • EKG und Herzultraschall • <i>Falls erforderlich:</i> Knochenmarkpunktion • <i>Falls zutreffend:</i> Schwangerschaftstest • <i>Falls zutreffend:</i> Erneute Tumorbiopsie • <i>Falls zutreffend:</i> Blutabnahme für wissenschaftliche Untersuchungen (vgl. separate Studieninformation) 	<p><u>Kombinationstherapie</u></p> <p><i>Am Tag 1 von jedem Zyklus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arztgespräch • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion (Blutabnahme max. 25 ml) <p><i>Am Tag 8 im Zyklus 2 bis 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutbildkontrolle (Blutabnahme max. 10 ml) <p><i>Am Tag 1 von Zyklus 3 und 6</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung auf Immunoglobuline und Beta2 mikroglobulin (Blutabnahme max. zusätzlich 10 ml Blut zur regelmässigen Blutbildkontrolle) <p><i>Nach Zyklus 3 und nach Zyklus 6:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CT oder MRI <p><i>Am Ende der Kombinationstherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Falls erforderlich:</i> Knochenmarkpunktion oder PET bzw. PET/CT <p><u>Erhaltungstherapie</u></p> <p><i>Monatlich</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arztgespräch • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion (Blutabnahme max. 25 ml) <p><i>Alle 3 Monate</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • CT oder MRI • Untersuchung auf Immunoglobuline und Beta2mikroglobulin (Blutabnahme max. zusätzlich 10 ml Blut zur regelmässigen Blutbildkontrolle) 	<p><i>Abschlussuntersuchung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arztgespräch • Körperliche Untersuchung • Blutbildkontrolle und Kontrolle von Leber- und Nierenfunktion, Untersuchung auf Immunoglobuline und Beta2 mikroglobulin (Blutabnahme max. 25 ml) • <i>Falls erforderlich:</i> CT oder MRI • <i>Falls erforderlich:</i> Knochenmarkpunktion oder PET bzw. PET/CT <p><i>anschliessend alle 3 Monate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Arztgespräch • Befragung bezüglich Ihres Krankheitszustandes • <i>Falls die Therapie nicht aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung beendet wurde:</i> CT oder MRI