

Onkologisch[®]

Multiples Myelom

中外製薬





PD Dr. Christian Straka,
Berg

Multiples Myelom – aktuelle Therapiemöglichkeiten

Das multiple Myelom ist die zweithäufigste hämatologische Neoplasie. Bei der Diagnosestellung sind die Patienten median 65 Jahre bis 70 Jahre alt. Bislang ist diese Erkrankung nicht heilbar, doch es gab in den letzten Jahren Fortschritte in der Therapie – das Überleben der Patienten nach Diagnosestellung konnte deutlich verlängert werden.

Wie Hartmut Goldschmidt und Kai Neben in ihrem Beitrag erläutern, hat die Behandlung mit den neuen Substanzen (Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid) bei Patienten mit multiplem Myelom sowohl Vor- als auch Nachteile. Durch den Einsatz dieser Medikamente konnte das Überleben der Patienten verlängert werden, insbesondere das der jüngeren Patienten.

Unter dem teratogen wirkenden Thalidomid können auch Polyneuropathie, Somnolenz, Obstipation und Thrombosen auftreten. Jedoch führt Thalido-

mid meistens nicht zu einer erhöhten Hämatotoxizität. Ein Analogon des Thalidomids ist Lenalidomid, dessen Nebenwirkungsspektrum sich deutlich von dem des Thalidomids unterscheidet. Vor allem das Risiko für eine Polyneuropathie kann nahezu ausgeschlossen werden. Allerdings ist die Hämatotoxizität unter Lenalidomid deutlich höher.

Die Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit MP (Melphalan/Prednison), die für viele Jahre die Standardbehandlung bei Patienten mit multiplem Myelom war, kann durch die zusätzliche Applikation

der neuen Substanzen verbessert werden. Studienergebnisse belegen dies für das MPT-Regime (Melphalan/Prednison plus Thalidomid) und das VMP-Regime (Bortezomib plus Melphalan/Prednison). Allerdings scheinen die Remissionen nach Beendigung der Therapie mit MPT bzw. VMP nicht so dauerhaft zu sein wie nach einer Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation. Eine viel versprechende, wenn auch präliminäre Beobachtung ist die verlängerte Überlebenszeit der Patienten mit multiplem Myelom, die mit einer Kombination aus oral appliziertem Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason in der First-line-Therapie behandelt wurden.

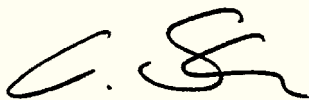
Die Fortschritte, die durch eine Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation bei Patienten mit multiplem Myelom in den letzten 20 Jahren erzielt wurden, sowie den aktuellen Stellenwert dieser Behandlung beschreibt Stefan T. Knop in seinem Beitrag. Aufgrund der Ergebnisse mehrerer multizentrischer Studien kann die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation als Standardtherapie bei Patienten angesehen werden, die jünger als 70 Jahre sind. Bei einigen Patienten mit multiplem Myelom kann die Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation auch in höherem Alter in Betracht gezogen werden. Die Vorteile dieser Behandlung sind die kurze Dauer der Therapie und die häufig lang anhaltende Remission nach Beendigung der Therapie. Meistens treten keine bleibenden Nebenwirkungen wie beispielsweise Polyneuropathie auf. Auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien nach multiplen Behandlungen und dadurch kumulativ geschädigten Stammzellen und eingeschränkter Hämatopoese können zuvor gewonnene, autologe Stammzellen

„Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation kann als Standardtherapie bei Patienten angesehen werden, die jünger als 70 Jahre sind.“

„Durch den Einsatz der neuen Substanzen vor oder nach einer Hochdosischemotherapie scheinen weitere Therapieoptimierungen möglich zu sein.“

eine spätere Hochdosischemotherapie ermöglichen. Durch den Einsatz der neuen Substanzen zur Induktion vor einer Hochdosischemotherapie oder nach einer Hochdosischemotherapie zur Konsolidierung und in der Erhaltungstherapie scheinen weitere Therapieoptimierungen möglich zu sein.

In einem weiteren Beitrag dieser Ausgabe von Onkologisch werden abgeschlossene, aktuelle und geplante Studien der DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) und der GMMG (German-Speaking Myeloma Multicenter Group) zur Therapie des multiplen Myeloms vorgestellt.



PD Dr. Christian Straka,
Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Argirov Klinik Starnberger See, Berg

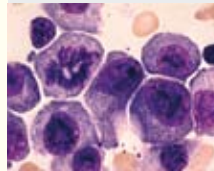
INHALT

04 Neue Substanzen in der Therapie des multiplen Myeloms

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt und
PD Dr. Kai Neben, Heidelberg

06 Multiples Myelom – Stellenwert der Hochdosischemotherapie

Dr. Stefan T. Knop, Würzburg



08 Multiples Myelom – aktuelle Therapiekonzepte

Dr. Stefan T. Knop und
Prof. Dr. Hermann Einsele, Würzburg (DSMM);
Dr. Uta Bertsch und
Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt, Heidelberg (GMMG)

11 G-CSF: substanzspezifische Unterschiede

34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT),
Florenz/Italien, 30. März bis 2. April 2008

13 Service

Stammzelltransplantation –
Informationsmaterial für Ärzte

13 Impressum

Neue Substanzen in der Therapie des multiplen Myeloms

Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt und PD Dr. Kai Neben,
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Medizinische Klinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Der Einsatz der neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid hat in den letzten zehn Jahren entscheidend zur Verbesserung der Prognose der Patienten mit multiplen Myelom beigetragen. Studienergebnissen zufolge sind diese Medikamente sowohl bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom als auch bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom wirksam.

Die zytostatische Therapie mit Melphalan wurde erstmals 1962 von Bergsagel et al. bei Patienten mit multiplen Myelom als wirksam beschrieben (**Abbildung 1**) [1]. Die Hochdosischemotherapie mit Melphalan 200mg/m²KO gefolgt von der Transplantation autologer Stammzellen kann die Remissionsraten erhöhen und die Überlebenszeit der Patienten verlängern. Die Transplantation allogener Stammzellen verbessert durch den Graft-versus-Myeloma-Effekt die Remissionsraten zusätzlich.

Thalidomid

Vor zehn Jahren wurde Thalidomid erstmals von Singhal et al. in einer Therapiestudie bei Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem multiplen Myelom eingesetzt [2]. Thalidomid hemmt die Neoangiogenese und wirkt immunmodulierend sowie antiinflammatorisch. Der genaue Wirkungsmechanismus wurde jedoch noch nicht identifiziert.

Glasmacher et al. analysierten die Ergebnisse von 42 Phase-II-Studien zur Therapie mit Thalidomid bei 1.674 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom und ermittelten eine Rate partieller und kompletter Remissionen von 29,4% [3]. In der Rezidivtherapie werden zumeist Tagesdosierungen von 200mg angestrebt, die optimale Dosierung von Thalidomid ist jedoch bisher nicht bekannt. Die Kombinationen von Thalidomid mit Dexamethason, Melphalan, Doxorubicin oder Cyclophosphamid erhöhen dessen Wirksamkeit, induzieren aber häufiger Nebenwirkungen. Beim Auftreten einer Polyneuropathie

wird eine Therapiepause oder eine Dosisreduktion empfohlen.

Bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom wurde in drei unabhängigen randomisierten Studien eine Überlegenheit der oralen Therapie mit MPT (Melphalan/Prednison plus Thalidomid) im Vergleich zur Behandlung mit MP (Melphalan/Prednison) oder Hochdosischemotherapie nachgewiesen [4].

Zudem ist bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom die Kombinationstherapie mit TAD (Thalidomid plus Doxorubicin/Dexamethason) effektiver als die Behandlung mit VAD (Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason) [5]. Durch den Einsatz von Thalidomid plus Dexamethason kann bereits vor der Hochdosischemotherapie eine effektive Tumorreduktion erreicht werden. Des Weiteren konnte in drei Studien unter einer Konsolidierungs-/Erhaltungstherapie mit Thalidomid nach einer Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation eine Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten beobachtet werden [4].

Bortezomib

Der Proteasom-inhibitor Bortezomib blockiert u.a. die Aktivierung von NF- κ B (Nuclear factor-kappa B) und inhibiert die DNA-Reparaturmechanismen der Myelomzellen.

Die Wirksamkeit von Bortezomib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom konnte zunächst in zwei großen Phase-II-Studien nachgewiesen werden [6, 7]. Zudem wurde in der prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie APEX (Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit sowie der Gesamtüberlebenszeit unter Bortezomib verglichen mit einer hoch dosierten Dexamethason-Therapie beobachtet [8]. Letztere war auch nach dem Cross-over von zunächst mit Dexamethason behandelten Patienten signifikant ($p=0,003$). Aufgrund der APEX-Studiendaten wurde Bortezomib von der EMEA (European Medicines

Agency) auch bei Patienten mit erstem Rezidiv des multiplen Myeloms zugelassen. In der Rezidivtherapie des multiplen Myeloms wird Bortezomib häufig in Kombination mit Dexamethason, Cyclophosphamid oder Doxorubicin eingesetzt. Diese Kombinationstherapien können die Remissionsraten erhöhen und die Zeit bis zur Remission verkürzen.

Die häufigste Nebenwirkung von Bortezomib ist das Auftreten einer Asthenie mit Fatigue. Eine therapie-limitierende Nebenwirkung ist die Polyneuropathie, die nach Absetzen von Bortezomib reversibel sein kann.

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom können mit VMP (Bortezomib plus Melphalan/Prednison) im Vergleich zu MP höhere Remissionsraten und eine verlängerte Überlebenszeit erreicht werden [9]. Die Rate kompletter Remissionen von 30% unter VMP entspricht der Rate kompletter Remissionen nach einer alleinigen Hochdosischemotherapie mit Melphalan 200mg/m²KO mit Stammzelltransplantation.

Lenalidomid

Lenalidomid gehört zu einer Gruppe patentgeschützter immunmodulatorisch wirkender Arzneistoffe, die durch die systematische chemische Modifikation von Thalidomid entwickelt werden. Im Vergleich zu Thalidomid wirkt Lenalidomid u.a. stärker antiproliferativ und immunmodulierend [10].

Lenalidomid ist bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom als Monosubstanz wirksam. Wie in zwei parallel durchgeführten großen, prospektiven, randomisierten Studien nachgewiesen wurde, kann die Kombination mit Lenalidomid die Effektivität von Dexamethason weiter erhöhen [11, 12]. Durch die Applikation von Lenalidomid plus Dexamethason konnte verglichen mit der alleinigen Gabe von Dexamethason die progressionsfreie Zeit bei vorbehandelten Patienten deutlich verlängert werden, sodass die EMA die Zulassung für die Therapie bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom erteilte.

Neutropenien und Thrombozytopenien waren der häufigste Grund für eine Dosisreduktion von Lenalidomid in den Zulassungsstudien. Eine Prophylaxe mit Antibiotika während der Therapie mit Lenalidomid plus Dexamethason ist bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom obligat.

Weitere Kombinationen von Lenalidomid plus Dexamethason mit Doxorubicin und/oder Cyclophosphamid könnten wirksamer sein und werden derzeit geprüft [13].

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom wurden in einer Untersuchung der Studiengruppe ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) unter Lenalidomid plus Dexamethason ebenfalls viel

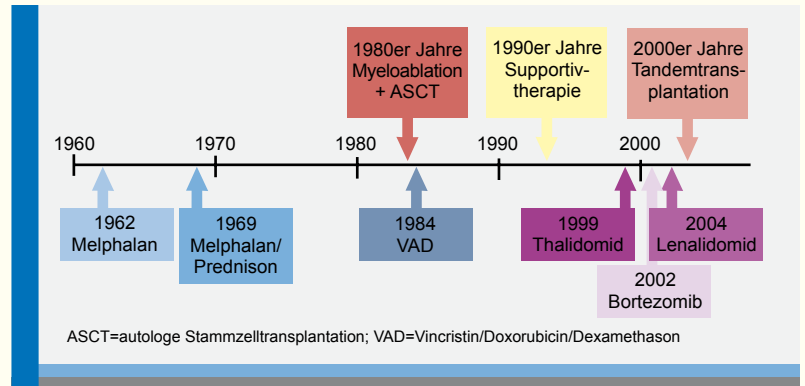


Abbildung 1 ▶ Fortschritte in der Therapie bei Patienten mit multiplen Myelom

versprechende Überlebensdaten erreicht, wobei das bisher kurze Follow-up berücksichtigt werden muss [14]. Bei Patienten, die mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason behandelt wurden, konnte eine signifikant höhere Gesamtüberlebensrate nachgewiesen werden als bei Patienten, die Lenalidomid und hoch dosiertes Dexamethason erhielten ($p < 0,001$). Dies ist auf die geringere Häufigkeit der Nebenwirkungen unter dem niedrig dosierten Dexamethason zurückzuführen.

Fazit

Durch die Therapie mit Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid konnte die Prognose der Patienten mit rezidiviertem bzw. mit primär refraktärem multiplen Myelom verbessert werden. Mit dem Einsatz dieser neuen Medikamente in der First-line-Therapie werden in den kommenden Jahren weitere Fortschritte in der Behandlung der Patienten mit multiplen Myelom erwartet. ■

Literatur

- [1] Bergsagel DE, Stewart AK (2004) Conventional-Dose Chemotherapy of Myeloma. In: Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle R, Anderson K, Myeloma: biology and management, Oxford Medical Publications, 3. Auflage: 201–218
- [2] Singhal S et al. (1999) N Engl J Med 341: 1565–1571
- [3] Glimacher A et al. (2006) Br J Haematol 132: 584–593
- [4] Palumbo A et al. (2008) Blood 111: 3968–3977
- [5] Lokhorst HM et al. (2008) Haematologica 93: 124–127
- [6] Richardson PG et al. (2003) N Engl J Med 348: 2609–2617
- [7] Jagannath S et al. (2004) Br J Haematol 127: 165–172
- [8] Richardson PG et al. (2005) N Engl J Med 352: 2487–2498
- [9] San Miguel JF et al. (2007) Blood 110: s31a, #76 und oral presentation
- [10] Goldschmidt H et al. (2008) Arzneimitteltherapie 26. Jahrgang, Heft 2: 42–48
- [11] Dimopoulos M et al. (2007) N Engl J Med 357: 2123–2132
- [12] Weber DM et al. (2007) N Engl J Med 357: 2133–2142
- [13] Palumbo A et al. (2008) Cancer Treat Rev [Epub 2008 Jan 29]
- [14] Rajkumar SV et al. (2007) Blood 110: s31a, #74

Multiples Myelom – Stellenwert der Hochdosischemotherapie

Dr. Stefan T. Knop, Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie,
Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg

Fortschritte in der Grundlagenforschung und die Einführung neuer Therapeutika haben die Therapie bei Patienten mit multiplem Myelom in den letzten Jahren verbessert. Einen wesentlichen Stellenwert dabei hat der Einsatz der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei der Initialbehandlung.

Die Überlegenheit der Hochdosischemotherapie gegenüber der Standardbehandlung hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens wurde 1996 in der ersten randomisierten Vergleichsstudie der französischen Studiengruppe IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) dokumentiert [1]. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch die Daten einer Studie des britischen MCR (Medical Research Council) bei Patienten (<65 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom [2]. Das mediane Gesamtüberleben lag nach einer Hochdosischemotherapie mit einem Zyklus Melphalan 200mg/m² KO mit autologer Stammzelltransplantation bei 54 Monaten im Vergleich zu 42 Monaten nach konventioneller Therapie mit vier bis zwölf Zyklen Doxorubicin/Carmustin/Cyclophosphamid und niedrig dosiertem Melphalan. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte durch den Einsatz der Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation auf etwa 32 Monate im Vergleich zu etwa 20 Monaten unter konventioneller Therapie verlängert werden. Zudem wurden bei mit hoch dosiertem Melphalan behandelten Patienten höhere Raten an qualitativ besserem Ansprechen dokumentiert.

Tandemtransplantation

Zum direkten Vergleich von einem Zyklus versus zwei Zyklen Hochdosischemotherapie wurde in der Studie IFM-94 bei Patienten (<60 Jahre) die Behandlung mit einem Zyklus bzw. zwei Zyklen Melphalan 140mg/m² KO (Tandemtransplantation) jeweils plus einmaliger Ganzkörperbestrahlung durchgeführt [3]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von fünf Jahren konnte bei Patienten, die eine Tandemtransplantation erhielten,

eine Verdopplung der 7-Jahres-Überlebensrate von 21% auf 42% festgestellt werden. Zudem wurde die Rate des progressionsfreien Überlebens nach sieben Jahren von 10% auf 20% erhöht. Die Ansprechraten unter den beiden Behandlungsregimen unterschieden sich in der Intention-to-treat-Analyse nicht.

In der Studie Bologna 96 konnten das Ansprechen (komplette und nahezu komplette Remissionen) unter der Tandemtransplantation verglichen mit einem Zyklus Melphalan 200mg/m² KO verbessert und das progressionsfreie Intervall von 24 Monaten auf 42 Monate verlängert werden [4]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie IFM-94 wurde kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens dokumentiert. Wie in diesen beiden Studien festgestellt wurde, profitieren insbesondere Patienten, die nach der ersten Hochdosischemotherapie weniger als eine sehr gute partielle Remission haben, von der zweiten Hochdosischemotherapie [3, 4].

Ob die zweite Hochdosischemotherapie erst nach der Tumorprogression indiziert ist, wurde in zwei weiteren Studien untersucht [5, 6]. Den Ergebnissen der retrospektiven Untersuchung zufolge sollte die zweite autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie innerhalb eines halben Jahres bis ein Jahr nach der primären Stammzelltransplantation und vor Auftreten eines Rezidivs durchgeführt werden [5]. In der zweiten, prospektiven, randomisierten Studie erhielten die Patienten (<60 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom nach einer Induktionstherapie mit Thalidomid plus Dexamethason zunächst einen Zyklus Melphalan 200mg/m² KO [6]. Anschließend bekamen die Patienten entweder spätestens nach sechs Monaten die zweite Hochdosischemotherapie oder im Anschluss an die erste Stammzelltransplantation für sechs Monate eine Thalidomid-Erhaltungstherapie (100mg/Tag) und die zweite Hochdosischemotherapie zum Zeitpunkt der Tumorprogression. Den Ergebnissen dieser Untersuchung zufolge sind bei Patienten unter verzögerter zweiter Hochdosischemotherapie (mit Thalidomid-Erhaltungstherapie) die Remissionsqualität verbessert und das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben verlängert. Dabei ist

Autor/Studie	Behandlungsregime	Patienten (n)	CR/nCR (%)	ORR (%)	Post-SCT-ORR (%)
Rajkumar et al. [9] ECOG-Phase-III-Studie, Thalidomid versus Thalidomid/Dexamethason	4 Zyklen für je 4 Wochen: Dexamethason 40mg Tag 1–4, 9–12, 17–20	104	0	41	n.a.
	4 Zyklen für je 4 Wochen: Thalidomid 200mg/Tag mit Dexamethason 40mg Tag 1–4, 9–12, 17–20	103	4 (CR)	63	n.a.
Rosiñol et al. [10] Bortezomib, Dexamethason alternierend	Zyklus 1, 3, 5: Bortezomib 1,3mg/m ² KO Tag 1, 4, 8, 11; Zyklus 2, 4, 6: Dexamethason 40mg Tag 1–4, 9–12, 17–20	40	12,5 CR +10 VGPR	60	88
Harousseau et al. [11] IFM-Phase-III-Studie, Bortezomib/Dexamethason versus VAD	4 Zyklen: Bortezomib 1,3mg/m ² Tag 1, 4, 8, 11; Dexamethason 40mg Tag 1–4, 9–12 ± DCEP (2 Zyklen)	81	20	82	78
	4 Zyklen: Vincristin 0,4mg/m ² KO Tag 1–4; Doxorubicin 9mg/m ² KO Tag 1–4; Dexamethason 40mg Tag 1–4, 9–12 (1.+ 2. Zyklus), 17–20 (1.+ 2. Zyklus)	82	9	67	55
Rajkumar et al. [12] ECOG-Phase-III-Studie, Lenalidomid/Dexamethason versus Lenalidomid/gering dosiertes Dexamethason	4 Zyklen: Lenalidomid 25mg Tag 1–21; Dexamethason 40mg Tag 1–4, 9–12, 17–20	195	44 CR +VGPR	82	n.a.
	4 Zyklen: Lenalidomid 25mg Tag 1–21; Dexamethason 40mg Tag 1, 8, 15, 22	188	26 CR +VGPR	71	n.a.

CR=komplette Remission; DCEP=Dexamethason/Cyclophosphamid/Etoposid/Cisplatin; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IFM=Intergruppe Francophone du Myélome; nCR=nahezu komplette Remission; ORR=Gesamtansprechrate; SCT=Stammzelltransplantation; VAD=Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason; VGPR=sehr gute partielle Remission

Tabelle 1 ▶ *First-line-Therapie mit Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom (modifiziert nach [9–12])*

zu beachten, dass nach sofortiger zweiter Hochdosischemotherapie keine Erhaltungs- oder Konsolidierungsbehandlung eingesetzt wurde. Die positiven Effekte der Thalidomid-Erhaltungstherapie waren zudem nur bei Patienten zu beobachten, die nach der ersten Hochdosischemotherapie keine komplette oder sehr gute partielle Remission erreichten.

Neue Substanzen in Regimen mit Hochdosischemotherapie

In mehreren Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen Remissionsqualität und verlängertem Gesamtüberleben gezeigt werden [7, 8]. Deshalb wird der Einsatz von Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in Regimen mit Hochdosischemotherapie mit dem Ziel evaluiert, eine hohe Remissionsqualität nach der Stammzelltransplantation zu erreichen (**Tabelle 1**).

Die publizierten Ergebnisse zum Einsatz der neuen Substanzen in Hochdosischemotherapieregimen zeigen übereinstimmend gute Ansprechraten vor der Hochdosischemotherapie und einen hohen Anteil sehr guter partieller/nahezu kompletter oder kompletter Remissionen nach autologer Stammzelltransplantation. Wie auch die Daten der Studie Total Therapy 2 belegen, führt die zusätzliche Thalidomid-Gabe zu einer deutlich höheren Rate kompletter Remissionen ver-

glichen mit der Hochdosischemotherapie ohne Thalidomid [13]. Ein Überlebensvorteil unter Thalidomid wurde nicht nachgewiesen.

Fazit

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom sollte das Erreichen einer sehr guten partiellen oder kompletten Remission das Therapieziel sein. Eine Verlängerung der Überlebenszeit ist möglich, wenn alle wirksamen Therapiestrategien eingesetzt werden. ■

Literatur

- [1] Attal M et al. (1996) N Engl J Med 335: 91–97
- [2] Child JA et al. (2003) N Engl J Med 348: 1875–1883
- [3] Attal M et al. (2003) N Engl J Med 349: 2495–2502
- [4] Cavo M et al. (2007) J Clin Oncol 25: 2434–2441
- [5] Morris C et al. (2004) J Clin Oncol 22: 1674–1681
- [6] Abdelkefi A et al. (2008) Blood 111: 1805–1810
- [7] Harousseau JL et al. (2006) Blood 108: 877a, #3077
- [8] Wang M et al. (2006) Blood 108: 123a, #403
- [9] Rajkumar SV et al. (2006) J Clin Oncol 24: 431–436
- [10] Rosiñol L et al. (2007) J Clin Oncol 25: 4452–4458
- [11] Harousseau JL et al. (2006) Blood 108: 21a, #56 und oral presentation
- [12] Rajkumar SV et al. (2007) Blood 110: 31a, #74 und oral presentation
- [13] Barlogie B et al. (2006) N Engl J Med 354: 1021–1030



deutsche studiengruppe
multiples myelom

dsmm

doing studies on multiple myeloma

Multiples Myelom – aktuelle Therapiekonzepte

Dr. Stefan T. Knop¹ und Prof. Dr. Hermann Einsele¹,
Dr. Uta Bertsch² und Prof. Dr. Hartmut Goldschmidt²

Von der DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) und der GMMG (German-Speaking Myeloma Multicenter Group) werden klinische Studien zum Einsatz der Hochdosischemotherapie mit Blutstammzelltransplantation und der Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom durchgeführt.

Die Untersuchungsergebnisse der Studiengruppen DSMM und GMMG haben dazu beigetragen, die Prognose der Patienten mit multiplem

Myelom zu verbessern. Zur weiteren Therapieoptimierung werden derzeit von beiden Studiengruppen zusätzliche Studien durchgeführt bzw. geplant.

DSMM-Studiengruppe

Vor allem bedingt durch die deutliche Zunahme der Rate kompletter Remissionen unter Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation verglichen mit der bisherigen Standardtherapie mit MP (Melphalan/Prednison) wurde die progressionsfreie Überlebenszeit und insbesondere die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit multiplem Myelom verlängert.

In der ersten Studie der DSMM zur Primärtherapie bei diesen Patienten lag die Rate kompletter Remissionen nach vier Zyklen einer Anthrazyklin-basierten Induktionstherapie (ID, Idarubicin/Dexamethason) und vor der Durchführung der Hochdosischemotherapie bei 6,5% [1].

In der Studie APEX (Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) wurde bei Patienten mit rezidiertem multiplem Myelom randomisiert der Einsatz des Proteasominhibitors Bortezomib im Vergleich zur Behandlung mit hoch dosiertem Dexamethason untersucht [2]. Der ersten Analyse der Ergebnisse zufolge konnte unter Bortezomib bei diesen Patienten ebenfalls eine Rate kompletter Remissionen von 6% erreicht werden. Nach einer längeren Nachbeobachtungszeit lag die Rate kompletter Remissionen bei Patienten, die Bortezomib erhielten, bei 9% [3].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom die Krankheitskontrolle durch den Einsatz von Bortezomib deutlich verbessert werden kann. Ähnliche Ergebnisse wurden zuvor unter Thalidomid erreicht. Es konnte eine deutliche Monoaktivität von Thalidomid bei Patienten mit mehrfach vorbehandeltem, unter

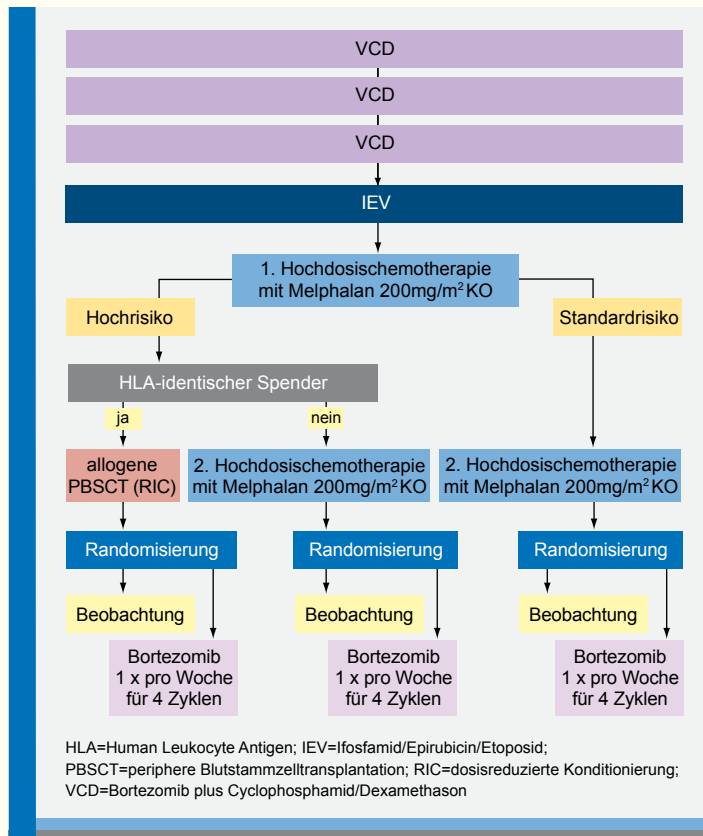


Abbildung 1 ▶ Design der Studie DSMM XI

¹Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg (DSMM);

²Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg (GMMG)

konventionellen Therapien refraktärem multiplen Myelom dokumentiert werden [4]. Anschließend wurde die erste Untersuchung zu Thalidomid als Monotherapie bzw. in der Kombination mit Dexamethason bei diesen Patienten durchgeführt [5]. Unter der Kombinationstherapie mit Thalidomid plus Dexamethason wurde bei Patienten mit Rezidiv nach einer Hochdosischemotherapie ein Gesamtansprechen von 47%, mit 19% nahezu kompletten Remissionen beobachtet.

DSMM-XI – Bortezomib in der Induktions- und Erhaltungstherapie

Basierend auf Erfahrungen zum Einsatz von Bortezomib, Dexamethason und niedrig dosiertem, oralem Cyclophosphamid bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom (DSMM-VI-Studie), initiierte die DSMM eine Studie zur First-line-Therapie mit dieser Kombination (DSMM-XIa-Studie) [6, 7]. In der Dosisfindungsstudie mit vier Cyclophosphamiddosierungen wurde bei 30 Patienten, deren Daten ausgewertet werden konnten, eine Ansprechrate von 87% dokumentiert, obwohl der primäre Endpunkt die Bestimmung der maximalen tolerierbaren Cyclophosphamiddosierung war. Diese wurde mit 900mg/m²KO (intravenös, Tag 1) ermittelt. Höhere Cyclophosphamiddosierungen waren mit einer Grad-4-Hämatotoxizität assoziiert.

In dem vollständigen Studienprotokoll (DSMM XI) sind nach dieser Induktionstherapie zwei Zyklen Hochdosischemotherapie mit jeweils 200mg/m²KO Melphalan und nach erfolgter, hämatologischer Rekonstitution ein randomisierter Vergleich der Bortezomib-Erhaltungstherapie und der alleinigen Beobachtung vorgesehen (**Abbildung 1**). Um eine höhergradige Neurotoxizität zu vermeiden, wird Bortezomib einmal wöchentlich in der Dosierung von 1,6mg/m²KO appliziert. Für eine ähnliche Dosierung (einmal wöchentlich) wurde in einer Studie bei Patienten mit rezidivierten, indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen ein günstiges Toxizitätsprofil beobachtet [8]. Diese Ergebnisse entsprechen den ersten Erfahrungen der DSMM zur Konsolidierung bei Patienten mit multiplen Myelom.

GMMG-Studiengruppe

Seit der Gründung der GMMG im Jahr 1996 wurden die Rekrutierungen in eine multizentrische Phase-II-Studie und drei multizentrische Phase-III-Studien zur Hochdosischemotherapie mit Blutstammzelltransplantation bei insgesamt 1.587 Patienten mit

neu diagnostiziertem multiplen Myelom abgeschlossen (GMMG-HD1 bis GMMG-HD4).

In der Studie GMMG-HD1 wurde zwischen September 1996 und März 1998 die Tandemtransplantation mit Melphalan 200mg/m²KO untersucht. Aufgrund der Effektivität und der geringen Toxizität dieser Behandlung – mit 2% therapieassoziierter Letalität während der Mobilisierungschemotherapie und der Tandemtransplantation bis Tag 60 nach der zweiten autologen Blutstammzelltransplantation – hat sich die Tandemtransplantation in der GMMG etabliert.

In die GMMG-HD2-Studie zur Evaluation der Induktionstherapie mit VAD (Vincristin/Doxorubicin/Dexamethason) bzw. VID (Vincristin/Idarubicin/Dexamethason) und der einmaligen Hochdosischemotherapie mit Blutstammzelltransplantation bzw. Tandemtransplantation wurden 487 Patienten mit multiplen Myelom eingeschlossen [9, 10]. Die Ansprechraten nach Induktion mit dem VAD- bzw. VID-Regime waren vergleichbar, jedoch wurde eine höhere Hämatotoxizität bei Patienten beobachtet, die mit dem VID-Schema behandelt wurden. Die Ergebnisse der finalen Analyse der ereignisfreien Überlebenszeit der Patienten unter der Tandemtransplantation im Vergleich zur einmaligen Hochdosischemothera-

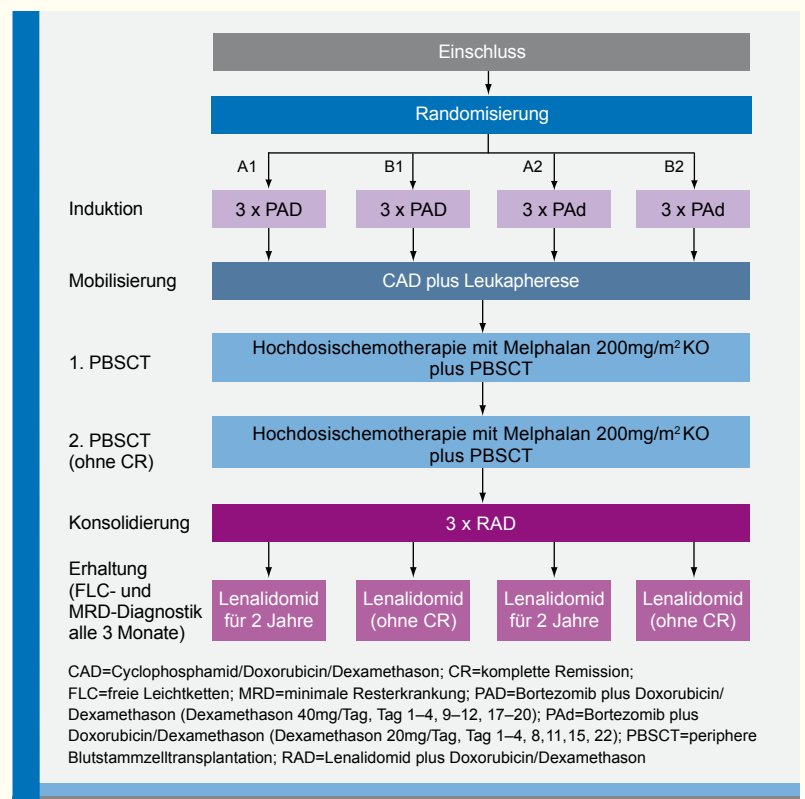


Abbildung 2 ▶ Design der Studie GMMG-HD5

pie mit autologer Blutstammzelltransplantation belegen den Stellenwert des Erreichens einer kompletten Remission sowie der Tumorreduktion von mehr als 90% (sehr gute partielle Remission) nach der Hochdosischemotherapie mit Melphalan. Bei Patienten mit einer kompletten oder sehr guten partiellen Remission wurde eine ereignisfreie Überlebenszeit von etwa fünf Jahren erreicht im Vergleich zu etwa zwei Jahren bei Patienten mit schlechterem Therapieergebnis. Durch die Tandemtransplantation konnte die Rate des qualitativ besseren Ansprechens um 10% erhöht werden.

GMMG-HD3/HOVON-50 – Thalidomid zur Induktion und Erhaltung

Die prospektive, randomisierte Phase-III-Studie GMMG-HD3/HOVON-50 wird gemeinsam mit der niederländischen HOVON (Haemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland) und der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) durchgeführt [11]. Im Zeitraum von September 2001 bis Mai 2005 wurden 1.106 Patienten rekrutiert. In dieser Studie wird der Stellenwert der Thalidomid-Therapie, deren Wirkung bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom gut dokumentiert ist, als Teil der Induktionstherapie (TAD, Thalidomid plus Doxorubicin/Dexamethason) und als Erhaltungstherapie nach Tandemtransplantation mit Melphalan 200mg/m²KO mit Blutstammzelltransplantation untersucht. Erste Ergebnisse zur erfolgreichen Blutstammzellgewinnung nach Thalidomid-Therapie und zur Erhöhung der Remissionsraten unter Thalidomid vor und nach der ersten Hochdosischemotherapie, liegen bereits vor [12].

GMMG-HD4/HOVON-65 – Bortezomib zur Induktion und Erhaltung

In der im Juni 2005 initiierten Studie GMMG-HD4/HOVON-65 wird der Proteasominhibitor Bortezomib als Teil der Induktions- und Erhaltungstherapie untersucht. In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie wird die progressionsfreie Überlebenszeit sowie die Gesamtüberlebenszeit der Patienten, die Ansprechraten und die Toxizität unter Bortezomib evaluiert. Innerhalb von drei Jahren wurden gemeinsam mit der HOVON international 833 Patienten rekrutiert.

In dem wissenschaftlichen Begleitprogramm der GMMG-HD4/HOVON-65-Studie wird die Bedeutung der Risikofaktoren, die bei der Diagnosestellung vorliegen, für die Prognose bezüglich der progressionsfreien Überlebenszeit untersucht. Die B2MG (Beta-2-

Mikroglobulin)-Konzentration und die Chromosomenaberrationen in den Myelomzellen, die durch FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) nachgewiesen werden können, werden analysiert. Mittels Microarrays werden zusätzlich globale Genexpressionsanalysen durchgeführt und die Möglichkeit der Prädiktion des Ansprechens unter Bortezomib und der progressionsfreien Überlebenszeit evaluiert.

Die GMMG-HD4/HOVON-65-Studie wird wesentlich vom BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) finanziell unterstützt.

GMMG-HD5 – Erhaltungstherapie mit Lenalidomid

In der beantragten Studie GMMG-HD5 soll bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom nach einer Bortezomib-basierten Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit 200mg/m²KO Melphalan mit autologer Blutstammzelltransplantation die Wirkung von Lenalidomid in einer an die Remissionsqualität angepassten Erhaltungstherapie untersucht werden (**Abbildung 2**). ■

Weitere Informationen:

DSMM:

Studiensekretariat Würzburg:

E-Mail: vaethroede_m@klinik.uni-wuerzburg.de,

haase_m@klinik.uni-wuerzburg.de

Studiensekretariat Berg:

E-Mail: gseifert@schoen-kliniken.de

GMMG:

Studiensekretariat:

E-Mail: [studiensekretariat_GMMG@med.](mailto:studiensekretariat_GMMG@med.uni-heidelberg.de)

uni-heidelberg.de

Literatur

- [1] Knop S et al. (2007) Blood 110: 223a, #728 und oral presentation
- [2] Richardson PG et al. (2005) N Engl J Med 352: 2487–2498
- [3] Richardson PG et al. (2007) Blood 110: 3557–3560
- [4] Singhal S et al. (1999) N Engl J Med 341: 1565–1571
- [5] Palumbo A et al. (2005) Eur J Haematol 75: 391–395
- [6] Kropff M et al. (2007) Br J Haematol 138: 330–337
- [7] Kropff M et al. (2007) Blood 110: 1053a, #3599
- [8] O'Conner O et al. (2007) Proc Am Soc Clin Oncol 25: 453s, #8051
- [9] Attal M et al. (2007) Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 311–316
- [10] Goldschmidt H et al. (2005) Haematologica 90 (Suppl 1): #38
- [11] Goldschmidt H et al. (2003) Ann Hematol 82: 654–659
- [12] Lokhorst HM et al. (2008) Haematologica 93: 124–127

G-CSF: substanzspezifische Unterschiede



**34th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT),
24th Meeting of the EBMT Nurses Group, 7th Meeting of the EBMT Data Management Group,
Florenz/Italien, 30. März bis 2. April 2008**

Trotz des Einsatzes von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Wachstumsfaktor (G-CSF)-Präparaten wird die Inzidenz und die Dauer neutropeniebedingter Infektionen nach myelotoxischer Chemotherapie nicht immer adäquat reduziert. Daten von In-vitro-Untersuchungen deuten auf substanzspezifische Unterschiede der Wachstumsfaktoren hin, die durch aktuelle Studienergebnisse bestätigt werden.

Unter myelotoxischer Chemotherapie besteht für Tumorpatienten ein erhöhtes Infektionsrisiko. Vorliegenden Daten von In-vitro-Untersuchungen zufolge verändert der nicht glykosylierte G-CSF Filgrastim bei der Stimulation der Produktion neutrophiler Granulozyten deren Funktionalität [1]. Es kommt u.a. zu einer stärkeren Adhäsion und zu zytoskeletalen Veränderungen, wodurch die Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten gestört wird. Dies könnte die Infektionsprophylaxe beeinflussen. Wie weitere Daten von In-vitro-Untersuchungen zeigen, kann mithilfe des glykosylierten Wachstumsfaktors Lenograstim die Produktion der neutrophilen Granulozyten stimuliert werden, ohne deren Funktionalität zu beeinträchtigen [1].

Daten von In-vitro-Untersuchungen werden bestätigt

Aktuelle klinische Studienergebnisse weisen ebenfalls auf substanzspezifische Unterschiede der Wachstumsfaktoren hin. Eine italienische Arbeitsgruppe stellte erste Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie bei 67 Patienten mit multiplem Myelom vor, die eine Mobilisierungstherapie mit hoch dosiertem Cyclophosphamid (3g/m²KO oder 4g/m²KO) plus Filgrastim oder Lenograstim erhalten haben [2]. Primärer Studienendpunkt war die Inzidenz febriler Episoden. Alle Patienten hatten eine Grad-4-Neutropenie und 21 Patienten hatten febrile Episoden. Zwölf der 21 Patienten mit febrilen Episoden hatten Filgrastim und neun Patienten Lenograstim erhalten. Die Inzidenz des Fiebers betrug insgesamt 31,3%. Sie lag bei mit Filgrastim behandelten Patienten fast 10% höher

als bei Patienten, die Lenograstim zur Stammzellmobilisierung bekamen (36,4% versus 26,5%).

Den Studienergebnissen zufolge trat das Fieber insbesondere bei der Regeneration der Neutrophilenzahlen unter Filgrastim und Lenograstim unterschiedlich häufig auf. Bei absoluten Neutrophilenzahlen von >500/μl hatten sieben Patienten, die Filgrastim erhalten haben, und einer der Patienten, die Lenograstim bekamen, Fieber (Tabelle 1). Bei dem Anstieg der absoluten Neutrophilenzahlen auf >1.000/μl hatten sechs Patienten unter Filgrastim und ein Patient unter Lenograstim Fieber.

Darüber hinaus wurde die absolute Anzahl der mobilisierten CD34⁺-Zellen im Mittel durch die Lenograstim-Gabe verglichen mit der Filgrastim-Applikation auf 142,5 CD34⁺/μl (40–620 CD34⁺/μl) versus 124,5 CD34⁺/μl (40–616 CD34⁺/μl) erhöht. Die Stammzellmobilisierung mit Lenograstim war den Autoren zufolge somit effizienter und erfolgte schneller als die Stammzellmobilisierung mit Filgrastim (10,0 Tage versus 10,6 Tage). Hinsichtlich der Verträglichkeit wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Wachstumsfaktoren dokumentiert.

Um die präliminären Daten zu validieren, wird die Studie fortgeführt. Ziel ist es, 180 Patienten bis Ende 2008 zu rekrutieren.

Effektive Stammzellmobilisierung unter Lenograstim

Bestätigt werden diese Daten zur Wirksamkeit durch weitere Untersuchungsergebnisse bei 86 Patienten mit multiplem Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom bzw. Hodgkin-Lymphom, die ebenfalls eine hoch dosierte Mobilisierungstherapie mit Cyclophosphamid (3g/m²KO bis 7g/m²KO) plus Filgrastim (n=31) oder Lenograstim (n=55) erhalten haben [3]. Ausgangspunkt der Studie war die wiederholt zu beobachtende hohe Variabilität des Ansprechens auf die Regime zur Mobilisierung hämatopoetischer Progenitorzellen. Ziel war es daher, die Anzahl mobilisierter Vorläuferzellen nach der Gabe von Filgrastim bzw. Lenograstim zu vergleichen. Auch in dieser Untersuchung erfolgte die Mobilisierung

Substanz	absolute Neutrophilenzahl > 500/ μ l	absolute Neutrophilenzahl > 1.000/ μ l
Filgrastim	7 Patienten mit Fieber	6 Patienten mit Fieber
Lenograstim	1 Patient mit Fieber	1 Patient mit Fieber

Tabelle 1 ▶ Inzidenz febriler Episoden (modifiziert nach [2])

unter Lenograstim effizienter als unter Filgrastim. Durch die Gabe von Lenograstim wurden statistisch signifikant mehr CD34⁺-Zellen mobilisiert ($15,34 \pm 3,1 \times 10^6$ CD34⁺/kgKG versus $11,04 \pm 2,4 \times 10^6$ CD34⁺/kgKG; $p < 0,01$). Nach zwei Leukapheresen war die angestrebte Mindestanzahl von 3×10^6 CD34⁺/kgKG bei 75% der mit Lenograstim behandelten Patienten erreicht, verglichen mit 48% der Patienten, die Filgrastim erhalten haben. Die Tumorentität hatte keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis.

Ausreichende Stammzellmobilisierung bei älteren Patienten

Die oft eingeschränkte Knochenmarkreserve älterer Patienten limitiert häufig die Durchführung einer autologen Stammzellmobilisierung. Wie aktuelle Studienergebnisse zeigen, ist mit hoch dosiertem Lenograstim ($10 \mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{Tag}$) bei älteren Patienten eine ausreichende Stammzellmobilisierung möglich [4]. Von 72 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie bzw. mit myelodysplastischem Syndrom und einem medianen Alter von 66,4 Jahren, hatten 49 Patienten (68%) nach konventioneller Induktionstherapie eine komplette Remission. Bei 38 dieser Patienten wurde eine Mobilisierung peripherer Stammzellen durchgeführt – bei 36 Patienten mittels Chemotherapie plus hoch dosiertem Lenograstim und bei zwei Patienten mit Lenograstim allein. Bei 33 Patienten waren die Mobilisierung und die Stammzellgewinnung erfolgreich. 24 der 33 Patienten (72,7%) erhielten nachfolgend eine hoch dosierte Konsolidierungstherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Bezogen auf alle 72 Patienten ist dies ein Drittel der Patienten. Bernardi et al. empfehlen für ältere Patienten eine Mobilisierungstherapie mit $8 \text{g}/\text{m}^2$ Cytarabin plus hoch dosiertem Lenograstim. Die Ergebnisse der Mobilisierung unter Cytarabin sind gut und das Schema wird von älteren Patienten gut vertragen.

Kein Vorteil durch Prophylaxe mit Quinolon

Ergebnissen einer Analyse zufolge, in der retrospektiv die Daten von zwei Kohorten (Kohorte 1: 2002-04

versus Kohorte 2: 2005-07) analysiert wurden, reduziert eine Antibiotikaprophylaxe mit Quinolon die Rate neutropeniebedingter Infektionen mit febrilen Episoden nicht klinisch relevant [5]. Von 172 Patienten, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, hatten 88 Patienten (Kohorte 1) prophylaktisch Ciprofloxacin mit Beginn der Konditionierungstherapie und 84 Patienten (Kohorte 2) keine Prophylaxe mit Antibiotika erhalten. Durch die Antibiotikaprophylaxe wurde weder die Rate febriler Neutropenien noch die infektionsbedingte Mortalitätsrate bzw. die Gesamtmortalitätsrate gesenkt. Gram-negative Bakterien wurden bei zehn von 19 Patienten (Kohorte 1) bzw. bei 16 von 28 Patienten (Kohorte 2) nachgewiesen. Die isolierten Gram-negativen Bakterien waren zu 90% bzw. 25% quinolonresistent. Bezüglich klinisch relevanter Eigenschaften waren beide Patientengruppen vergleichbar.

Allogene Stammzellmobilisierung mit Lenograstim

Wie in einer zehn Jahre andauernden Nachuntersuchung bei 171 gesunden Spendern belegt werden konnte, wird die allogene Stammzellmobilisierung mit Lenograstim gut vertragen [6]. Die Nachbeobachtung betrug im Median 55 Monate. Die gesunden Spender haben eine mediane Dosis von $9,9 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ ($7 \mu\text{g}/\text{kgKG}$ bis $15 \mu\text{g}/\text{kgKG}$) Lenograstim erhalten. Die häufigste akute Nebenwirkung waren Knochen-schmerzen, die bei etwa zwei Drittel der Spender als unmittelbare Folge der Stammzellmobilisierung auftraten und nach Beendigung der Lenograstim-Gabe reversibel waren. Dies wurde auch für andere Begleit-effekte, wie z.B. Kopfschmerzen (26,3%), Nausea (12,9%) oder Schlafstörungen (16,4%) beobachtet. Die Werte der Leukozyten und der Thrombozyten regenerierten sich innerhalb einer Woche. Bei keinem Spender traten Blutungen oder kardiovaskuläre Ereignisse auf. Irreversible Komplikationen als Folge der Stammzellmobilisierung wurden nicht festgestellt; bei keinem Spender kam es zu einer malignen hämatologischen Erkrankung. ■

Literatur

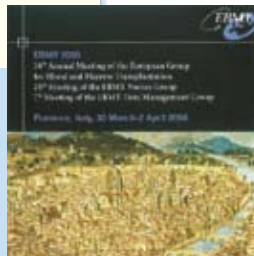
- [1] Mattii L et al. (2005) Leuk Res 29: 1285–1292
- [2] Orciuolo E et al. (2008) Bone Marrow Trans 41 (Suppl 1): S282, P925 und EBMT 2008 Poster
- [3] Ria R et al. (2008) Bone Marrow Trans 41 (Suppl 1): S157, P605
- [4] Bernardi M et al. (2008) Bone Marrow Trans 41 (Suppl 1): S150, P589
- [5] Serrano D et al. (2008) Bone Marrow Trans 41 (Suppl 1): S280, P919
- [6] Martino M et al. (2008) Bone Marrow Trans 41 (Suppl 1): S77; O407

Stammzelltransplantation

Informationsmaterial für Ärzte

SERVICE

Abstracts des EBMT-Jahreskongresses 2008, die Neuauflage des ESH-EBMT-Handbuchs zur Stammzelltransplantation und eine Anleitung zum Qualitätsmanagement in Transplantationszentren sind als Servicematerial verfügbar.



Ziel der EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) ist die Weiterentwicklung der Verfahren für die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. Dazu werden von der EBMT Grundlagenforschung, klinische Studien sowie Weiterbildungen für Ärzte und Pflegepersonal durchgeführt. Außerdem gehören zu den Aufgaben der EBMT die Standardisierung und die Akkreditierung der Verfahren.

Die anlässlich des 34. Jahreskongresses der EBMT im März diesen Jahres vorgestellten Abstracts zu wissenschaftlichen Untersuchungen wurden auf einer CD zusammengefasst.

Handbuch zur Stammzelltransplantation

Zudem ist eine überarbeitete aktuelle Auflage des ESH (European School of Haematology)-EBMT-Handbuchs mit dem Titel „Haematopoietic Stem Cell Transplantation“ verfügbar. In diesem Buch sind ein umfassender Überblick zum Thema Stammzelltransplantation und die aktuellen Ergebnisse wissenschaftlicher Arbeiten dargestellt. Die Editoren sind J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, A. Gratwohl und T. Masszi.

Anleitung zum Qualitätsmanagement

Ein Handbuch zur Etablierung des Qualitätsmanagements in einer Transplantationseinheit ist ebenfalls vor kurzem erschienen. In dem Ringbuch des Jacie (joint accreditation committee isct-ebmt) mit dem Titel „Quality Management Guide“ werden in sechs Kapiteln verschiedene Aspekte des Qualitätsmanagements erläutert. Qualitätsmanagement ist eine Voraussetzung für die Zertifizierung von Zentren.

In Europa wird die EBMT unter anderem von CHUGAI sanofi-aventis unterstützt. Die CD mit Abstracts des EBMT-Jahreskongresses 2008, das ESH-EBMT-Handbuch zur Stammzelltransplantation und das Ringbuch zum Qualitätsmanagement können in Deutschland bei Chugai Pharma, Lyoner Str. 15, 60528 Frankfurt, Tel. 069/663000-0, Fax 069/663000-50 angefragt werden. ■

EDITORIAL BOARD

Basara, Nadežda,

Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie
Universitätsklinikum Leipzig

Ehninger, Gerhard,

Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Ho, Anthony D.,

Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg

Link, Hartmut,

Medizinische Klinik I,
Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern

Schmitz, Norbert,

Abteilung Hämatologie und Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Straka, Christian,

Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Argirov Klinik Stambergsee, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 2/2008

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,
Frankfurt am Main

Springer Medizin Verlag GmbH
Wissenschaftliche Kommunikation
Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg

Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (Leitung),
Dr. Katharina Finis (verantwortlich),
Dr. Friederike Holthausen,
Sabine Jost, Dr. Claudia Krekeler,
Dr. Christine Leist, Dr. Sabine Lohregel,
Katrin Stobbe, Teresa Windelen

Redaktionelle Mitarbeit:

Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

© Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Grosch! Druckzentrum, Eppelheim

online: www.chugaipharma.de
www.onkodin.de

ISSN print: 1865-5769

ISSN online: 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

 Springer