

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Wirksamkeit und Toxizität unterschiedlicher Konditionierungsbehandlungen vor autologer peripherer Blutstammzell-Transplantation bei neu diagnostiziertem Plasmozytom

Die Hochdosistherapie (Chemotherapie ± Ganzkörperbestrahlung) gefolgt von autologer Blutstammzelltransplantation (ASCT) hat im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie (z.B. mit Melphalan) zu einer deutlichen Verbesserung der Ansprechraten, des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Plasmozytom im Stadium II oder III geführt (vgl. [AMB 1998, 32, 21a](#)). Randomisierte Studien, die den Stellenwert unterschiedlicher Konditionierungsbehandlungen vor ASCT untersucht haben, wurden bisher nicht durchgeführt. Nicht-randomisierte Studien ergaben vergleichbare Ergebnisse für eine hochdosierte Chemotherapie mit Melphalan 200 mg/m² (HDM200) oder mit Melphalan 140 mg/m² und Ganzkörperbestrahlung (HDM140 + "total body irradiation", TBI). Ziel der Konditionierungsbehandlung ist ein maximales Tumoransprechen bei möglichst geringer Toxizität. Die französische "Intergroupe Francophone du Myélome" (IFM) hat jetzt die Ergebnisse einer 1995 begonnenen Studie veröffentlicht, in der eine TBI mit 8 Gray plus HDM140 mit einer alleinigen hochdosierten Chemotherapie (HDM200), jeweils gefolgt von ASCT, verglichen wurden (Moreau, P., et al.: [Blood 2002, 99, 731](#)). Eingeschlossen wurden Patienten bis 65 Jahre mit symptomatischem Plasmozytom, vorwiegend im Stadium III. Die Patienten erhielten zunächst drei Zyklen einer konventionellen Chemotherapie mit Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD). Dann wurden bei fehlenden Hinweisen auf deutlichen Tumorprogreß (d.h. Anstieg der Tumormasse um > 25%) und adäquater kardiopulmonaler bzw. Leber- und Nierenfunktion Stammzellen aus dem peripheren Blut (im "steady-state" nach Stimulation der Granulopoese mit G-CSF oder nach Gabe von hochdosiertem Cyclophosphamid plus G-CSF) gesammelt. Nach dem 4. Zyklus VAD wurden die Patienten randomisiert in den Arm A (TBI + HDM140) oder Arm B (HDM200). Nach Abschluß der Hochdosistherapie wurde eine Erhaltungstherapie mit rekombinantem Interferon alfa gegeben. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an kompletten Remissionen (CR) nach ASCT, sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben. Insgesamt wurden 399 Patienten rekrutiert, von denen jedoch nur 298 randomisiert wurden und 282 tatsächlich eine Hochdosistherapie plus ASCT erhielten. Wegen schwerer Komplikationen oder Progreß der Erkrankung während der Therapie mit VAD schieden 101 Patienten (25,3%) vor Randomisierung aus. CR-Rate und mediane Dauer des ereignisfreien Überlebens waren in den Armen A und B etwa gleich (29% vs. 35%, p = 0,41, bzw. 21 Monate vs. 20,5 Monate, p = 0,6), wohingegen das Gesamtüberleben nach 45 Monaten im Arm B signifikant (p = 0,05) besser war (65,8% vs. 45,5%). Dieser Vorteil im Gesamtüberleben wurde von den Autoren auf die wirksamere, jedoch nicht standardisierte Therapie im Rezidiv bzw. bei Progreß der Erkrankung im Arm B zurückgeführt. Etwa 50% der Patienten im Arm

B erhielten einen zweiten Zyklus der Hochdosistherapie plus ASCT im Vergleich zu etwa 25% im Arm A. Die hämatologische Regeneration erfolgte in Arm B signifikant ($p < 0,001$) schneller, und dementsprechend war der Bedarf an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten im Arm B signifikant ($p < 0,001$) geringer als in Arm A. Auch hinsichtlich Schweregrad der Mukositis, Dauer der intravenösen antibiotischen Therapie und Dauer der Hospitalisierung waren die Ergebnisse im Arm B signifikant besser. Im Arm A traten insgesamt 5 Todesfälle (3,6%) infolge Toxizität der Hochdosistherapie, in Arm B kein Todesfall auf.

Fazit: Bei Patienten bis 65 Jahre mit symptomatischem Plasmozytom ist die hochdosierte Chemotherapie mit Melphalan 200 mg/m^2 bei deutlich besserer Verträglichkeit der kombinierten hochdosierten Chemotherapie mit Melphalan (140 mg/m^2) plus Ganzkörperbestrahlung hinsichtlich Ansprechrate und ereignisfreiem Überleben gleichwertig und hinsichtlich Gesamtüberleben vermutlich überlegen.