Jahrgang 26

Nummer 17/2004

Multiples Myelom (UP. Masche) 65

Beim multiplen Myelom sollte man mit einer Behandlung beginnen, sobald Symptome auftreten. Damit lässt sich sowohl eine Verbesserung der Lebensqualität als auch eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielen. Bei älteren Leuten steht eine konventionelle Chemotherapie, bei jüngeren eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellersatz im Vordergrund. Thalidomid und Bortezomib sind Medikamente, die bei einem chemotherapierefraktären Myelomrückfall eingesetzt werden. Bei Skelettbefall vermögen Bisphosphonate vor ossären Komplikationen zu schützen.

Übersicht

Multiples Myelom

UP. Masche

Manuskript durchgesehen von M.F. Fey, J. Gmür,
A. Gschwend, U. Hess, U. Müller, J. Passweg

Das multiple Myelom ist eine klonale B-Zell-Erkrankung, die durch eine Vermehrung reifer Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist. Es macht 1% aller Krebserkrankungen bzw. 10% der hämatologischen Neoplasien aus; der Altersgipfel liegt zwischen 65 und 70 Jahren.

Das multiple Myelom zählt zu den *monoklonalen Gammopathien*, bei denen als Folge einer Plasmazell- oder B-Lymphozyten-Proliferation ein *monoklonales Immunglobulin*, ein sogenanntes *Paraprotein* oder *M-Protein*, gebildet wird. Paraproteine liegen am häufigsten als intakte Immunglobuline vor; Immunglobulin-Fragmente findet man, wenn im Überschuss entweder nur leichte oder nur schwere Ketten produziert werden. Paraproteine fallen in der Eiweiss-Elektrophorese als Zacken (M-Gradient) auf; mit der Immunfixation lässt sich festlegen, ob der M-Gradient monoklonaler Herkunft ist und welcher Immunglobulin-Klasse bzw. welchem Typ er entspricht. Leichte Ketten, auch als *Bence-Jones-Protein* bezeichnet, sind nierengängig und werden via Urin ausgeschieden. Bis zu 60% der multiplen Myelome bilden als Paraprotein IgG, 20% IgA und 15% nur leichte Ketten; der Rest verteilt sich auf die anderen Immunglobuline und auf die Fälle, bei denen kein Paraprotein zu identifizieren ist.

Eine nicht behandlungsbedürftige, aber als potentiell maligne aufzufassende Erkrankung ist die *monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz* (MGUS), die mit einem jährlichen Risiko von etwa 1% behaftet ist, in ein multiples Myelom oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung überzugehen.

Knapp ein Drittel der Personen, die an einem multiplen Myelom leiden, haben initial keine Beschwerden. Bei den anderen gehören *Knochenschmerzen* zu den häufigsten Symptomen, ausgelöst durch Osteolysen oder osteoporoseartige Veränderungen, die durch eine zytokinvermittelte Aktivierung der Osteoklasten und Hemmung der Osteoblasten verursacht werden. Osteolysen können zu *pathologischen Frakturen*, *Hyperkalzämie* und *Rückenmarkskompression* führen. Ebenfalls typisch ist eine *Anämie*, die für die *Müdigkeit* und *allgemeine Schwäche* mitverantwortlich ist. Wegen der eingeschränkten Immunabwehr sind Myelomkranke anfälliger für bakterielle Infekte. Immunglobulin-Fragmente wie die leichten Ketten sind nephrotoxisch, woraus sich eine *Niereninsuffizienz* entwickeln kann. Andere Symptome, die sich ebenfalls auf die Paraproteinämie zurückführen lassen, sind periphere Neuropathie, sekundäre Amyloidose oder ein Hyperviskositätssyndrom.

Für die Diagnose eines multiplen Myeloms müssen Blut, Urin und Knochenmark untersucht werden; ein unspezifischer, aber charakteristischer Hinweis, dass ein Myelom vorliegen könnte, ist eine stark beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Bei den radiologischen Abklärungen des Skeletts genügen meistens konventionelle Röntgenaufnahmen zur Dokumentation von Knochenläsionen. Eine Computertomographie kann bei unklaren Knochenbefunden, eine Kernspintomographie zur Beurteilung der Tumorausdehnung an der Wirbelsäule herangezogen werden. Nicht indiziert ist die Skelettszintigraphie, da sie nur einen pathologischen Knochenprozess abbildet, wenn die Osteoblastenaktivität erhöht ist (was beim multiplen Myelom nicht der Fall ist).

Die Kriterien für ein (symptomatisches) multiples Myelom sind erfüllt, wenn im Serum oder Urin ein Paraprotein vorhanden ist, mindestens 10% des Knochenmarks monoklonale Plasmazellen enthalten und eine der folgenden Myelom-assoziierten Veränderungen – Anämie, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz oder Knochenläsionen – besteht. Von den diagnostischen Kriterien her ergibt sich ein fließender Übergang von der MGUS über das Myelom-Frühestadium bis zur voll ausgebildeten Krankheit. Zusätzliche *Prognosefaktoren* sind das Vorhandensein von Chromosomenaberrationen und der DNS-Gehalt in den Plasmazellen. Tumormarker, die sowohl als

Prognosefaktoren als auch bei der Verlaufskontrolle helfen, sind das β_2 -Mikroglobulin und die Laktatdehydrogenase (LDH).¹

Der früher gebräuchliche Begriff des *Plasmozytoms* wird heute vor allem einschränkend für die selten vorkommenden solitären Plasmazell-Proliferationen in Knochen oder Weichteilen verwendet, die sich als lokalisierte Form eines multiplen Myeloms ansehen lassen und häufig ohne nachweisbares Serumparaprotein auftreten.

Behandlung des multiplen Myeloms

Die Indikation zu einer Therapie ist gegeben, wenn Knochenstrukturen, eine zunehmende Nierenfunktionseinschränkung, eine Anämie oder eine Thrombozytopenie bestehen. Eine Behandlung in einem asymptomatischen, frühen Stadium verzögert zwar das Fortschreiten der Krankheit, bietet indessen keinen Überlebensvorteil.² Welche von den verschiedenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten gewählt wird, hängt ab von Stadium und Symptomen der Krankheit sowie von Alter, Allgemeinzustand und Wünschen der betroffenen Person. Behandlungsrichtlinien gibt es vor allem für die Erstbehandlung; die Therapie von Rückfällen ist weniger systematisch untersucht und muss individuell abgestimmt werden.

Vor allem für Studienzwecke wird das Resultat einer Behandlung danach beurteilt, wie stark die Plasmazellzahl und der Paraprotein-Spiegel abgenommen haben, und dementsprechend als *komplette*, *partielle* oder *minimale Remission* bezeichnet; dazu kommen die Situationen, in denen der Tumor unter der Therapie konstant bleibt («no change») oder sogar fortschreitet.³ Für den klinischen Alltag haben indessen Angaben zum *progressionsfreien Intervall* oder zur *Überlebenszeit* mehr Bedeutung.

Konventionelle Chemotherapie

Mit einer Chemotherapie kann oft eine gute Symptomlinderung und eine Verlängerung der Überlebenszeit erzielt werden. Als erstes Zytostatikum zur Behandlung des multiplen Myeloms wurde das Alkylans *Melphalan* (Alkeran®) eingeführt, mit dem in ungefähr 50% ein partielles Ansprechen erreicht wird. Später begann man, Melphalan mit Prednison (bis 100 mg/Tag) zu kombinieren, was als MP-Schema immer noch zu den Standardtherapien gehört. Ob der Zusatz von Prednison von signifikantem Nutzen ist, wird indessen kontrovers beurteilt.⁴ *Cyclophosphamid* (Endoxan®) gilt als ebenso wirksam wie Melphalan; es ist weniger myelotoxisch, zeigt aber mehr Nebenwirkungen im Magen-Darm-Trakt und in den Harnwegen. Alkylantien können oral verabreicht werden und bieten die Möglichkeit einer einfach durchzuführenden, billigen Chemotherapie. In der Regel wird eine Behandlung mit Alkylantien so lange durchgeführt, bis eine Plateauphase erreicht ist, in welcher der klinische Zustand und die Paraprotein-Konzentration stabil sind.

Kombinations-Chemotherapien verbessern im Vergleich zur Alkylantien-Monotherapie zwar die Ansprechrates, nicht aber die Überlebenszeit.⁵ Geläufig ist das VAD-Schema mit Vincristin (Oncovin® u.a.), Doxorubicin (Adriblastin®) und Dexamethason (Fortecortin® u.a.), das in 3 bis 6 Zyklen verabreicht wird und bei 60 bis 80% der Behandelten zu einem raschen Ansprechen führt. Gegenüber Chemotherapien mit Alkylantien

hat es den Vorteil, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht mit verstärkter Toxizität zu rechnen ist und dass es sich zur Induktionstherapie vor autologer Stammzell-Transplantation eignet, weil es keine Stammzell-Toxizität aufweist.

Hochdosierte Steroide

Es gibt Hinweise, dass die Wirkung des VAD-Schemas grossenteils auf dem hochdosierten Dexamethason beruht (40 mg täglich). Die Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason ist allerdings wenig untersucht. Es findet sich lediglich eine offene Studie, in der man mit hochdosiertem Dexamethason als Erstbehandlung eine Ansprechrates von 43% erzielte, was etwas weniger ist als die 55% im historischen Vergleich mit dem VAD-Schema.⁶ Hochdosiertes Dexamethason scheint vor allem geeignet, wenn man eine unkomplizierte, nicht durch Zytostatika-Nebenwirkungen belastete Therapie wählen will.

Möglicherweise dienen höher dosierte Steroide im Anschluss an eine Chemotherapie auch zur Erhaltungstherapie: So ergab sich mit Prednison, in einer Dosis von 50 mg jeden zweiten Tag, eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als mit der niedrigeren Dosis von 10 mg.⁷

Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellersatz

Die Hochdosis-Chemotherapie wird im Anschluss an eine primäre, tumorzellreduzierende Therapie (VAD-Schema oder Dexamethason) durchgeführt, und zwar üblicherweise mit hochdosiertem Melphalan. Wegen der starken Myelosuppression erfordert sie eine autologe Transplantation von Stammzellen aus dem peripheren Blut oder Knochenmark.

In zwei kontrollierten Studien bei unter 65-jährigen Personen erwies sich die Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellersatz in Bezug auf krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben als signifikant überlegen.^{8,9} In der grösseren Studie betrugen die Medianwerte für das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben unter der Hochdosis-Chemotherapie 54 bzw. 32 Monate, unter der konventionellen Chemotherapie 42 bzw. 20 Monate.⁹ In einer weiteren kontrollierten Studie erhielt eine Gruppe sofort eine Hochdosis-Chemotherapie, die andere dagegen erst, wenn sich die Krankheit mit einer konventionellen Therapie nicht kontrollieren liess. Hier unterschied sich die Überlebenszeit in den beiden Gruppen nicht signifikant.¹⁰

Eventuell können die Aussichten mit der Hochdosis-Chemotherapie verbessert werden, wenn sie in Form von zwei Zyklen («Tandemtransplantation») durchgeführt wird.¹¹ Wenngleich die Daten nicht ganz einheitlich sind, wird aufgrund der erwähnten Studien angenommen, dass die Hochdosis-Chemotherapie die Prognose zumindest bei unter 65-Jährigen verbessert.

Auch die *allogene* Stammzelltransplantation wird beim multiplen Myelom angewandt. Es ist nachgewiesen, dass damit ein «Graft-versus-Myeloma»-Effekt erzielt wird, der potentiell kurativ wirkt. Allerdings besteht bei dieser Methode eine hohe transplantationsbedingte Mortalität von 20 bis 50%, so dass sie einstweilen nur bei jungen Patienten und Patientinnen und bei aggressivem Krankheitsverlauf in Frage kommt.⁴ Wenn man die Konditionierung in geringerer Intensität durchführt (sog. «Minitransplant»), vermindert sich die Toxizität, so dass das Verfahren auch von über 50-Jährigen toleriert werden kann.

Thalidomid

Thalidomid, das unter dem Namen Contergan® berüchtigt war, hat eine Renaissance erlebt; denn es hat auch komplexe entzündungshemmende, immunmodulierende und Angiogenesehemmende Eigenschaften, was unter anderem das Wachstum gewisser Tumoren zu bremsen vermag.

Thalidomid ist beim multiplen Myelom in mehreren offen geführten Studien bei Personen untersucht worden, bei denen ein *Rückfall* eingetreten war. Als Monotherapie führte Thalidomid in 25 bis 50% der Fälle zu einem partiellen Ansprechen, wobei die Wirkung erst nach einigen Wochen zu erkennen war; in Kombination mit Dexamethason oder Zytostatika verbesserten sich die Ansprechraten auf bis zu 70%.¹² Kontrollierte Studien mit Thalidomid haben bislang noch nicht stattgefunden.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Thalidomid gehören Sedation, Obstipation, Juckreiz und andere Hautreaktionen, periphere Neuropathien sowie Venenthrombosen. Es sind jegliche Vorsichtsmassnahmen zu ergreifen, damit keine Thalidomid-Exposition gegenüber einem Embryo stattfindet (strikte Antikonzepktion bei gebärfähigen Frauen, Verwendung von Kondomen bei Männern).

Von Thalidomid gibt es in der Schweiz kein registriertes Präparat, so dass man eine Sonderbewilligung einholen muss, ehe die Substanz im Ausland – offenbar zu einem horrenden Preis – bestellt werden kann.

Bortezomib

Bortezomib (Velcade®) gehört zu einer neuen Substanzklasse; seine Wirkung beruht auf einer Hemmung des 26S-Proteasoms, eines grossen intrazellulären Proteinkomplexes, der den Abbau oder die Umwandlung von Proteinen katalysiert, die für den Zellstoffwechsel wichtig sind. Die Proteasom-Hemmung führt unter anderem zu einer verminderten Bildung des nukleären Faktors κ B (NF- κ B), der im Zellkern an der Synthese von wachstumsfördernden und anti-apoptotischen Proteinen beteiligt ist. Bortezomib wird in der Leber über das Zytochrom-P₄₅₀-System (CYP3A4 u.a.) oxidiert und hat eine Eliminationshalbwertszeit von 9 bis 15 Stunden. Die Hemmung des 26S-Proteasoms hält aber, mit einer biologischen Halbwertszeit von rund 24 Stunden, länger an.

Gemäss den Daten von zwei grossen, offen geführten Studien ist Bortezomib für Myelomkranke zugelassen, die bereits zwei andere Behandlungen erhalten haben und bei denen ein erneuter Rückfall aufgetreten ist. Die erste Studie umfasste 193 Personen, von denen die meisten bereits Steroide und auch Zytostatika oder Thalidomid erhalten hatten. Bortezomib wurde im Zeitraum von 11 Tagen viermal als intravenöser Bolus zu 1,3 mg/m² verabreicht; dieser Zyklus wurde alle 3 Wochen wiederholt. Bei ungenügender Wirkung verabreichte man zusätzlich Dexamethason. Nach einer medianen Behandlungszeit von knapp 4 Monaten beobachtete man bei 10% der Behandelten ein komplettes, bei 18% ein partielles und bei 7% ein minimales Ansprechen; bei 24% stabilisierte sich der Zustand, während er sich beim Rest, rund 40%, weiter verschlechterte. Die mediane Überlebenszeit des gesamten Studienkollektivs betrug 16 Monate. Bei fast der Hälfte der Behandelten wurde Bortezomib wegen Nebenwirkungen oder Fortschreiten des Tumors vorzeitig abgesetzt.¹³ Die zweite Studie (mit 53 Personen) wurde nach einem ähnlichen Protokoll durchgeführt; der Hauptun-

terschied bestand darin, dass man zwei verschiedene Bortezomib-Dosen (1,0 und 1,3 mg/m²) testete. Die Ansprechraten lagen geringgradig höher als in der anderen Studie (34% mit komplettem oder partiellem Ansprechen), was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass das Studienkollektiv im Durchschnitt in geringerem Mass vorbehandelt war.¹⁴

In einer grossen, jedoch erst in Kurzform publizierten Studie wurde Bortezomib bei Myelom-Rückfällen mit Dexamethason verglichen. Dabei konnte der Zeitpunkt bis zum Fortschreiten der Krankheit mit Bortezomib im Median um 6,2, mit Dexamethason um 3,5 Monate hinausgeschoben werden, was eine Einjahresüberlebens-Wahrscheinlichkeit von 80 bzw. 66% bedeutet.¹⁵ Aufgrund dieses Unterschieds wurde die Studie vorzeitig abgebrochen.

Bei Bortezomib kommen vielfältige Nebenwirkungen vor: am häufigsten sind gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation), Müdigkeit, Thrombozytopenie, Neutropenie und Hypotonie. In ungefähr einem Drittel der Fälle tritt eine neue bzw. eine Verschlechterung einer vorbestehenden *periphere(n) Neuropathie* auf; diese Nebenwirkung scheint von der kumulativen Dosis abzuhängen und nicht immer reversibel zu sein. In Einzelfällen wurden weitere Nebenwirkungen beobachtet, deren tatsächliche Bedeutung sich noch nicht abschätzen lässt, wie zum Beispiel allergische Reaktionen, Konvulsionen, Verwirrtheit und andere psychiatrische Probleme; zwei Personen sind wahrscheinlich infolge Bortezomib gestorben, eine an einem Herzstillstand, die andere an einer Zwerchfellinsuffizienz (ev. durch eine Myopathie bedingt).¹⁶

Eine Durchstichflasche mit 3,5 mg Bortezomib hat einen Publikumspreis von über 2000 Franken und ist momentan nicht kassenzulässig.

Interferon alfa

Interferon alfa, das gewisse Viren und Tumorzellen hemmt, kann auch beim multiplen Myelom eingesetzt werden (dafür zugelassen ist in der Schweiz Interferon alfa-2b = Intron A®). In der *Induktionsphase* ist es als *Monotherapie* weniger wirksam als andere übliche Behandlungen;⁴ auch *kombiniert mit einer Chemotherapie* bietet es höchstens einen marginalen Vorteil, indem die Ansprechraten leicht verbessert und das progressionsfreie Überleben im Median um 6 Monate, das Gesamtüberleben um 2 Monate verlängert wird. Etwas bessere Ergebnisse erreicht man, wenn Interferon alfa in der *Erhaltungphase* im Anschluss an eine Chemotherapie gegeben wird. In dieser Situation verlängert es das progressionsfreie Überleben im Median um 6 Monate und das Gesamtüberleben um 7 Monate.¹⁷ Interferon alfa ruft jedoch häufig Nebenwirkungen hervor wie grippeartige Symptome, Müdigkeit oder Depression und ist ein teures Medikament. Deshalb muss über den Einsatz von Interferon alfa im einzelnen Fall entschieden werden.

Bisphosphonate

Bisphosphonate können beim multiplen Myelom einen «knochenschützenden» Effekt ausüben, indem sie Zahl und Aktivität von Osteoklasten herabsetzen. In einer Cochrane-Zusammenfassung von 11 kontrollierten Studien fand man, dass bei vorbestehenden Osteolysen eine Langzeit- oder sogar Dauertherapie mit Bisphosphonaten das Auftreten von Kno-

chenschmerzen und neuen Wirbelfrakturen signifikant reduziert, wobei sich die «Number needed to treat» (NNT) in der Grössenordnung von 10 bis 11 bewegt. Keinen signifikanten Effekt haben sie dagegen in Bezug auf nicht-vertebrale Frakturen, auf die Hyperkalzämie-Inzidenz und auf die Mortalität. Die günstigen Wirkungen von Bisphosphonaten sind vor allem für Pamidronat (Aredia®) und Clodronat (Bonefos®, Ostac®) dokumentiert.¹⁸ Häufig verwendet wird heute Zoledronat (Zometa®), das ebenso gut wirkt wie Pamidronat, aber den Vorteil hat, rascher und deshalb einfacher infundiert werden zu können;¹⁹ allerdings ist nicht auszuschliessen, dass Zoledronat nephrotoxischer ist als andere Bisphosphonate.²⁰

Erythropoietin

Mit Erythropoietin (Epoetin alfa = Eprex®, Epoetin beta = Recormon®, Darbepoetin alfa = Aranesp®) kann bei Myelomkranken ein Anstieg der Hämoglobin-Konzentration und eine Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit erreicht werden. Die durchgeführten Studien weisen aber Mängel auf; so wurde kaum ermittelt, ob durch Erythropoietin die Lebensqualität verbessert wird.²¹ Nach amerikanischen Richtlinien existiert keine gute Evidenz, um einen generellen Einsatz von Erythropoietin bei myelombedingter Anämie zu befürworten.²² Ein Behandlungsversuch mit Erythropoietin ist dann gerechtfertigt, wenn die Anämie durch Zytostatika oder durch eine Niereninsuffizienz (mit-)verursacht ist oder wenn es sich um eine symptomatische, transfusionsbedürftige Anämie handelt.⁴

Radiotherapie

Das multiple Myelom ist ein strahlensensibler Tumor, weshalb die Radiotherapie eine wichtige Palliativmassnahme sein kann. So lassen sich mit einer lokalen Bestrahlung Skelettschmerzen lindern, drohende Frakturen verhindern und Rückenmarkskompressionen behandeln.

Schlussfolgerungen

Das multiple Myelom ist in der Regel nicht heilbar. Mit einer konventionellen Chemotherapie lässt sich aber oft eine gute Symptomlinderung erzielen und die mediane Überlebenszeit von knapp einem Jahr auf drei Jahre verlängern. Als Standardbehandlung gilt bei älteren Personen Melphalan, eventuell in Kombination mit Prednison, bei jüngeren, sonst gesunden Personen eine Kombinations-Chemotherapie (z.B. VAD-Schema), gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellersatz. Die allogene Stammzelltransplantation ist mit hohen Risiken behaftet und kommt nur für aggressive Krankheitsverläufe in Frage.

Hochdosiertes Dexamethason ist sowohl für das initiale wie fortgeschrittene Krankheitsstadium eine relativ gut verträgliche Alternative für Leute mit Begleitkrankheiten oder im fortgeschrittenen Alter. Spricht das Myelom bei einem Rückfall nicht mehr auf eine erneute Chemotherapie oder auf eine Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason an, lässt sich mit Thalidomid oder Bortezomib bei einem kleineren Teil der Patienten und Patientinnen eine nochmalige Remission erzielen. Wenn radiologisch eine Skelettbeteiligung dokumentiert ist, können Bisphosphonate das Risiko von Knochenschmerzen und Wirbelfrakturen senken, wobei die optimale Behandlungsdauer allerdings nicht bestimmt ist.

Literatur

- 1 Durie BG et al. Hematol J 2003; 4: 379-98
- 2 He Y et al. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD004023
- 3 Bladé J et al. Br J Haematol 1998; 102: 1115-23
- 4 UK Myeloma Forum (British Committee for Standards in Haematology). Br J Haematol 2001; 115: 522-40
- 5 Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol 1998; 16: 3832-42
- 6 Alexanian R et al. Blood 1992; 80: 887-90
- 7 Berenson JR et al. Blood 2002; 99: 3163-8
- 8 Attal M et al. N Engl J Med 1996; 335: 91-7
- 9 Child JA et al. N Engl J Med 2003; 348: 1875-83
- 10 Femand JP et al. Blood 1998; 92: 3131-6
- 11 Attal M et al. N Engl J Med 2003; 349: 2495-502
- 12 Bruno B et al. Lancet Oncol 2004; 5: 430-2
- 13 Richardson PG et al. N Engl J Med 2003; 348: 2609-17
- 14 Jagannath S et al. Br J Haematol 2004; 127: 165-72
- 15 http://www.abstracts2view.com/hem_sandiego2004/view.php?nu=HEM4L1_5326
- 16 <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/velcade/166104en6.pdf>
- 17 Myeloma Trialists' Collaborative Group. Br J Haematol 2001; 113: 1020-34
- 18 Djulbegovic B et al. Cochrane Database Syst Rev 2002; 3: CD003188
- 19 Perry CM, Figgitt DP. Drugs. 2004; 64: 1197-211
- 20 Chang JT et al. N Engl J Med 2003; 349: 1676-9
- 21 Kumar A et al. Lancet Oncol 2003; 4: 293-304
- 22 Rizzo JD et al. Blood 2002; 100: 2302-20

Review dieser Nummer:

Prof. Dr. M.F. Fey, Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, CH-3010 Bern
 Prof. Dr. J. Gmür, Bellariastrasse 38, CH-8038 Zürich
 Dr. A. Gschwend, Medizinische Klinik, Kantonsspital, CH-6300 Zug
 Dr. U. Hess, Fachbereich Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital, CH-9007 St. Gallen
 Dr. U. Müller, Grossfeldstrasse 79, CH-7320 Sargans
 PD Dr. J. Passweg, Abteilung Hämatologie, Universitätsspital, CH-4031 Basel

Diese Nummer wurde am 7. Juni 2005 redaktionell abgeschlossen.

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch
 e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling (Wil)
 unter Mitarbeit von Renato Galeazzi (St.Gallen) und Urs A. Meyer (Basel)
 Redaktionsteam: Etzel Gysling (Leitung), Urs Peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach
 Layout und Sekretariat: Verena Gysling
 Abonnementspreis für den Jahrgang 26 (2004, 20 Nummern): 98 Franken
 Erscheinungsweise: 18 Ausgaben
 Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
 Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877
 Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch
 Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil
 © 2005 Infomed Wil. All rights reserved.