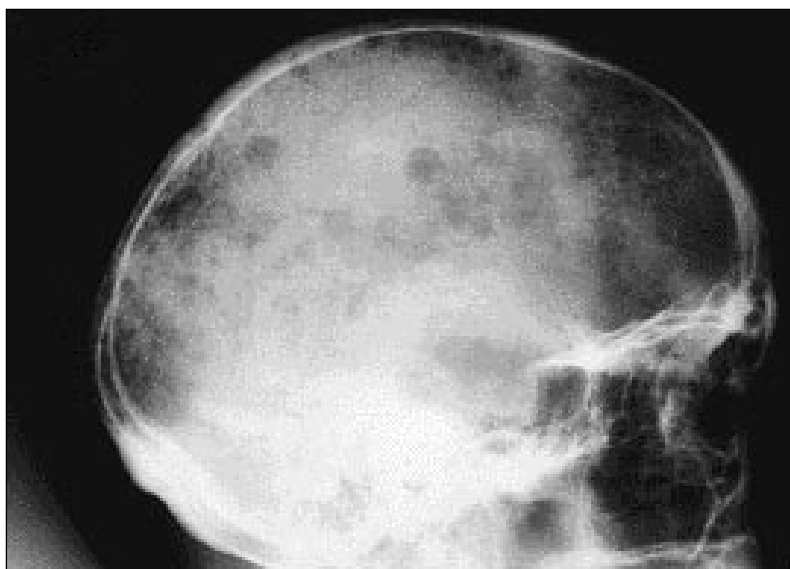


Högdos melfalan med stamcellsstöd nu etablerad terapi vid myelom

Myelombehandling i ett 30-årsperspektiv



Figur 1. Skelettdestruktioner, patologiska plasmaceller och M-komponent i serum och/eller urin – hörnstenar i diagnostiken och utvärderingen av behandling vid myelom.

Melfalan (Alkeran) har utgjort grundstenen i behandlingen av myelom sedan cytostatikabehandling introducerades i slutet av 1950-talet. Till en början gavs medlet kontinuerligt på det sätt som Jan Waldenström förordade [1]. Kombinationen av melfalan och prednison givet intermittent i 4-dagarskurer, s k MP-kurer, enligt Alexanian, introducerades i slutet av 1960-talet [2] och fick utbredd användning till följd av sin

effektivitet och enkelhet i klinisk användning. MP-behandling har sedan dess betraktats som den »golden standard» som nya behandlingsmodeller jämförts med i kliniska prövningar. Behandlingen är fortfarande mycket använd och ses i de nordiska länderna som förstahandsval för äldre patienter och patienter med kontraindikationer mot högdosbehandling. MP används däremot inte som initial terapi vid planerad högdosbehandling med autologt stamcellsstöd, eftersom melfalanets stamcellsskadande effekt medför försämrat utbyte vid stamcellsskörd.

Författare

MARTIN HJORTH

överläkare, medicinkliniken, Sjukhuset i Lidköping, Skaraborgs Sjukhus, Lidköping

E-post: martin.hjorth@mailbox.swipnet.se

STIG LENHOFF

biträdande överläkare, hematologisektionen, medicinkliniken, Universitetssjukhuset, Lund

INGEMAR TURESSON

docent, överläkare, medicinkliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

JAN WESTIN

docent, överläkare, medicinkliniken, Universitetssjukhuset, Lund.

Kombinerad cytostatikabehandling

Under 1970- och 1980-talen genomfördes ett stort antal randomiserade studier i syfte att undersöka om kombinerad cytostatikabehandling gav bättre behandlingseffekt och längre överlevnad än MP. Förhoppningar knöts bl a till tillägg av Adriamycin och vinkristin till de alkylerande medlen. Initiala rapporter om gynnsamma effekter kunde dock inte bekräftas, och i en metaanalys kunde ingen överlevnadsfördel påvisas jämfört med MP [3]. Kombinerad cytostatikabehandling används därför idag inte vid initial behandling av myelom

Sammanfattat

- Melfalan och prednison utgör basen för myelombehandling sedan mer än 40 år.
- Medianöverlevnaden vid melfalanbehandling är 2 1/2–3 år för hela patientgruppen, för patienter <60 år 3 1/2 år.
- Nya cytostatika, interferon och förbättrad understödjande behandling har inte påverkat överlevnaden på något avgörande sätt under de sista 20 åren före införandet av högdosbehandling med stamcellsstöd.
- Högdosbehandling med autologt stamcellsstöd har i en NMSG-studie på 274 patienter <60 år visats ge en förlängning av medianöverlevnaden med 1 1/2 år och måste betecknas som ett avgörande framsteg i behandlingen av myelom.
- Effekten av införandet av högdoskonceptet återspeglar sig i en förlängd överlevnad för hela gruppen av nydiagnostiserade myelom <60 år.
- Behandlingen kan ges till acceptabel kostnad och utan negativ påverkan på livskvaliteten på lång sikt.

utan framför allt vid terapivikt med MP.

Ett undantag från detta är VAD (vinkristin och Adriamycin i fyra dygns kontinuerlig infusion i kombination med högdos dexametason), som ofta ges som initial behandling till patienter som senare skall stamcellsskördas och där man vill undvika de alkylerande medlens stamcellsskadande effekt. Behandlingen kräver välfungerande venös

infart och har hög toxicitet jämfört med MP. Kombinationen har funnits ge snabba remissioner och hög remissionsfrekvens [4] men är inte fullt utvärderad i randomiserade studier och någon överlevnads fördel har ej visats.

Interferon

Interferon har under 1980- och 1990-talen prövats dels som tillägg till cytostatika under induktionsbehandlingen, dels som underhåll efter avslutad cytostatikabehandling. Flera randomiserade studier har visat att underhållsbehandling med interferon förlänger tiden till återfall, jämfört med ingen behandling, med i genomsnitt sex månader [5]. I tidigt utförda mindre interferonstudier fann man också en överlevnadsvinst, något som man dock inte kunnat bekräfta i senare utförda större randomiserade studier. En metaanalys har dock kunnat påvisa en signifikant överlevnadsvinst av interferonbehandling med i storleksordningen tre månaders förlängning av medianöverlevnaden [6]. Resultaten av metaanalysen stämmer väl med Nordiska Myelomstudiegruppens (NMSG) interferonstudie, där skillnaden i överlevnad dock inte uppnådde statistisk signifikans [7]. En livskvalitetsstudie som utfördes i anslutning till denna studie visar att överlevnadsvinsten har sitt pris i form av försämrad livskvalitet under det första behandlingsåret [8], och en hälsoekonomisk analys visar på en kostnad på 110 000 US-dollar per vunnet livskvalitetsjusterat levnadssår (QALY) [9]. Interferon har av dessa skäl inte fått någon

utbredd användning i de nordiska länderna utan ges i begränsad omfattning till vissa av de patienter som svarat väl på initial cytostatikabehandling och som vid behandlingsförsök visar sig tolerera interferon väl.

Understödjande behandling

Vid sidan av utvecklingen på cytostatikaområdet har även den understödjande behandlingen successivt förbättrats. Nya antibiotika, antivirala medel och immunglobulinbehandling ger förbättrade möjligheter att förebygga och bekämpa infektionskomplikationer. Intensivvård med möjligheter till intensiv vätsketerapi, dialys, bisfosfonatbehandling m m ger ökade möjligheter att hantera svåra komplikationer i initialskedet. MR och datortomografi har givit möjligheter till snabbare diagnostik och behandling av patienter med ryggmärgskompression. Erythropoetinbehandling har visats kunna minska eller upphäva behovet av blodtransfusioner hos transfusionskrävande patienter [10]. Någon säker effekt på överlevnaden till följd av förbättrad understödjande behandling har dock inte påvisats. Kostnaderna måste också vägas mot nyttan innan nya behandlingsmöjligheter kan betraktas som standardterapi.

Bisfosfonatbehandling är väl etablerad vid hyperkalcemi och används i ökande utsträckning som profylax mot progredierande skelettsjukdom. Trots att flera randomiserade studier av långtidsbehandling med bisfosfonater har rapporterat gynnsamma effekter [11-13] finns fortfarande oklarheter vad gäl-

ler avgränsningen av behandlingsindikationerna, optimal dosering och behandlingstid, m m. Bäst effekt tycks uppnås med intravenös administration [13]. Livskvalitetsstudier saknas och behandlingen är dyrbar, vilket också ställer krav på hälsoekonomisk analys innan konsensus kan uppnås. En randomiserad studie med syfte att besvara en del av dessa frågor startar i NMSGs regi under år 2000.

Benmärgstransplantation

Allogen benmärgstransplantation har genomförts på selekterade patienter med myelom under de senaste två decennierna. Behandlingen har fram till nyligen varit behäftad med hög procedurrelaterad mortalitet och därmed liten andel långtidsöverlevande. Senaste året har mer gynnsamma resultat rapporterats, vilket har givit ett ökat intresse för denna behandlingsmetod. Behandlingen har hittills varit begränsad till unga patienter med HLA-identiska syskon, vilket inneburit att endast en liten andel av myelompatienterna har kommit ifråga.

Högdosbehandling med autolog stamcellsstöd

Autolog benmärgstransplantation vid myelom utvecklades på 1980-talet och början av 1990-talet. Erfarenheterna från denna tid ligger till grund för utvecklingen av autolog blodstamcells transplantation, som nu helt slagit ut de autologa benmärgstransplantationerna. Under 1990-talet har utvecklingen gått snabbt både vad gäller indikationer, teknik och tillgänglighet. Efter initiala gynnsamma rapporter från små okontrollerade studier på myelom fick metoden en snabbt ökande användning och kom redan i början av 1990-talet på många håll att betraktas som standardbehandling för yngre patienter. Vid den tiden fanns endast preliminära resultat från en enstaka randomiserad studie, publicerad 1996 [14]. När NMSG tog beslut om att utvärdera metoden i en större studie [15] var behandlingen redan så utbredd att det bedömdes omöjligt att genomföra en randomiserad studie med MP som kontroll. I stället valde vi att ta fram ett jämförelsematerial ur tidigare myelomstudier och därur selektera patienter enligt samma kriterier som för de patienter som accepteras för högdosbehandling med autolog blodstamcellstransplantation. Genom att relatera de i studien inkluderade patienterna till hela populationen av nydiagnostiserade myelomfall i de deltagande regionerna kunde vi bedöma materialets representativitet. Därigenom kunde vi också göra en bedömning av den nya behandlingsprincipens värde vad gäller överlevnad för hela myelompo-

FAKTARUTA I

Nordic Myeloma Study Group

Nordic Myeloma Study Group (NMSG) är ett nordiskt forskarnätverk, som bildades 1987. Den primära målsättningen var att skapa ett större underlag för att genomföra kliniska behandlingsstudier. Gruppens arbetsuppgifter har efter hand vidgats och omfattar nu en bred klinisk och laboriemässig forskningsaktivitet (epidemiologi, prognostiska faktorer, molekylärbiologi, cytogenetik, livskvalitetsstudier, hälsoekonomi, studieteknik), vårdprogramarbete, utbildningsaktiviteter och kvalitetskontroll.

Till NMSG är för närvarande anknutna ett drygt 90-tal medicinska och hematologiska kliniker (inkluderande samtliga universitetssjukhus utom tre) i Danmark, Norge och Sverige. Det samlade upptagningsområdet motsvarar ca 15 miljoner invånare. Tidvis har också kliniker i Finland och Island deltagit i gruppens arbete. NMSG leds av en styrgrupp bestående av tre nationella koordinatörer (professor Finn Wisløff, Oslo; överläka-

re Johan Lanng-Nielsen, Aarhus, och docent Jan Westin, Lund) och en sekreterare (överläkare Martin Hjorth, Lidköping). Tyngdpunkten för genomförandet av de kliniska prövningarna ligger dock starkt decentraliserat, och nyckelpersoner är här de för närvarande 15 regionala koordinatörer i de tre länderna, som var och en ansvarar för kontakterna gentemot en grupp av kliniker i det egna sjukvårdsområdet.

NMSG har hittills genomfört sju större kliniska prövningar, de flesta randomiserade fas III-studier. Internationellt sett har NMSGs arbete uppmärksamats, dels därför att så stort antal patienter kunnat rekryteras på så kort tid till de olika studierna (enligt de senaste protokollen ca 400 patienter under en 2-3 årsperiod), dels därför att så stor andel (60-70 procent) av de inom upptagningsområdet nydiagnostiserade patienterna kunnat inkluderas i studieprotokollen (en vanlig siffra i studier från USA och Storbritannien är 5-15 procent).

ANNONS

ANNONS

pulationen och inte bara för de högdosbehandlade patienterna.

Behandlingsstrategi

Behandlingen enligt NMSGs studieprotokoll sker i fyra steg:

1. Induktionsbehandling med VAD
2. Stamcellsskörd
3. Högdos melfalan med autolog stamcellstillförsel
4. Underhållsbehandling med interferon.

Stamcellsskörd och högdosbehandling med eftervård kräver vård på regionsjukhus. Övriga faser i behandlingen har som regel givits på patientens hemortssjukhus.

Behandlingsresultat

Studien startade i mars 1994, inklusionen bröts i juni 1997 och uppföljningen avslutades i december 1998. Resultaten är publicerade i januarinumret av Blood år 2000 [15]. Studien engagerade 14 universitetssjukhus med tillhörande regioner i Sverige, Norge och Danmark, med ett sammanlagt befolkningsunderlag på 15 miljoner invånare. Totalt 348 patienter <60 år med nydiagnostiserat behandlingskrävande myelom registrerades under inklusionstiden. Av dessa inkluderades 274 patienter i behandlingsstudien. 214 av de inkluderade har genomgått hela behandlingen till och med stamcellstransplantation.

Av alla inkluderade patienter uppnådde 77 procent s k respons, där huvudkriteriet är en minskning med M-komponenten med minst 50 procent. Av dessa uppnådde 34 procent komplett respons, där M-komponenten inte längre är detekterbar och benmärgsbilden normaliserad. Som jämförelse kan nämnas att man vid behandling med MP räknar med en responsfrekvens på omkring 55 procent och högst 10 procent komplett respons.

Toxiciteten av behandlingen var förhållandevis låg. De flesta av de allvarliga komplikationerna inträffade under den initiala VAD-behandlingen. Av totalt nio dödsfall som bedömdes kunna vara teraporelaterade inträffade sex under VAD-behandlingen och tre i samband med högdosbehandlingen.

Kontrollmaterialet

Det historiska kontrollmaterialet är hämtat från fem populationsbaserade nordiska studier som genomförts 1970–1992. Tre av dessa är incidensstudier, två är randomiserade behandlingsstudier. Materialet är publicerat i European Journal of Haematology 1999 [16]. Sammanlagt 313 patienter <60 år med behandlingskrävande nydiagnostiserat myelom kunde identifieras. Av dessa uppfyllde 274 patienter samma inklu-

sionskriterier som högdospatienterna, dvs de bedömdes retrospektivt ha varit aktuella för högdosbehandling om sådan behandling hade varit tillgänglig vid tidpunkten för diagnos.

De studier som ingår i kontrollmaterialet är genomförda under olika tidsperioder, vilket gjorde det möjligt att studera i vilken utsträckning utvecklingen av myelombehandlingen påverkat överlevnaden från 1970-talet fram till början av 1990-talet före införandet av högdosbehandlingen. Någon positiv tendens kunde dock inte påvisas. Överlevnadskurvorna för patienter <60 år har identiskt förlopp för patienter diagnostiserade under perioderna 1970–83, 1984–89 och 1990–92 (Figur 2).

Jämförelse mellan de högdosbehandlade patienterna och kontrollmaterialet visar en starkt signifikant överlevnadsskillnad – till förmån för de högdosbehandlade – riskkvot 1,65 (95 percentens konfidensintervall 1,28–2,14), $P=0,0001$. Medianöverlevnaden i kontrollmaterialet var 44 månader och för de högdosbehandlade 62 månader (Figur 3).

När vi på samma sätt jämför överlevnaden för samtliga kända myelompatienter <60 år finner vi även här en starkt signifikant skillnad i överlevnad med riskkvot 1,49 (95 percentens konfidensintervall 1,20–1,86), $P=0,0004$. Medianöverlevnaden i kontrollmaterialet var 38 månader och i studiematerialet som inkluderar de högdosbehandlade 59 månader (Figur 4).

Generaliserbarhet

Med utgångspunkt från befolkningsunderlagets storlek och incidensen av

myelom är det möjligt att göra en uppskattning av det förväntade antalet nydiagnostiserade fall under inklusionstiden för respektive studie. Man finner då att antalet registrerade fall i behandlingsstudien utgör 77 procent av det förväntade antalet fall. Motsvarande siffra för kontrollmaterialet är 76 procent. Den studerade patientpopulationens höga representativitet medför att studiens resultat kan generaliseras och är applicerbara på hela myelompatientpopulationen <60 år.

Livskvalitet och hälsoekonomi

En livskvalitetsmätning har utförts på alla patienter som genomgått högdosbehandlingen och jämförts med patienter <60 år som behandlades med

FAKTARUTA II

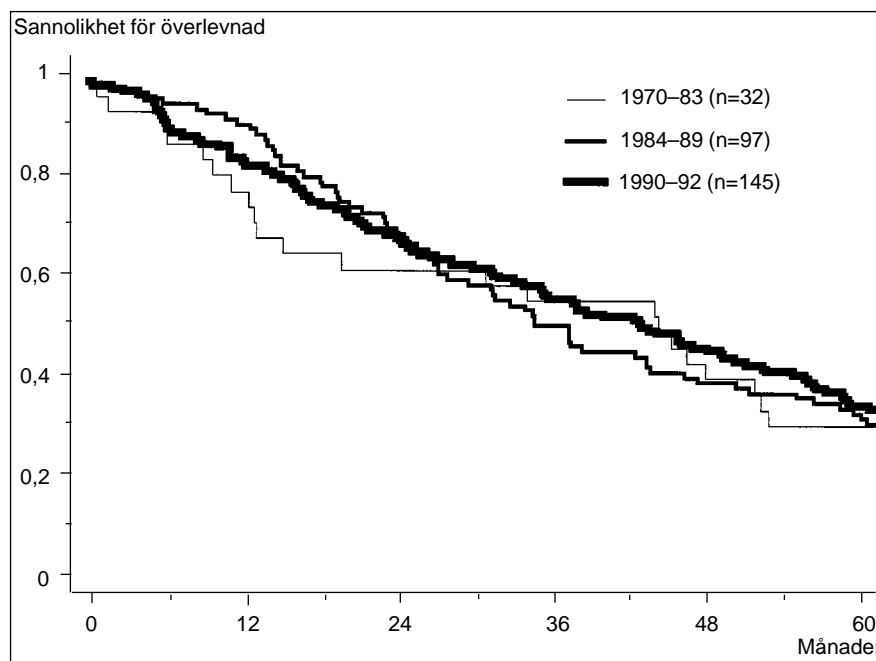
Behandlingsstrategi vid högdosbehandling med stamcellsstöd enligt NMSGs studieprotokoll

Fas 1. Induktionsbehandling:
VAD \times 3

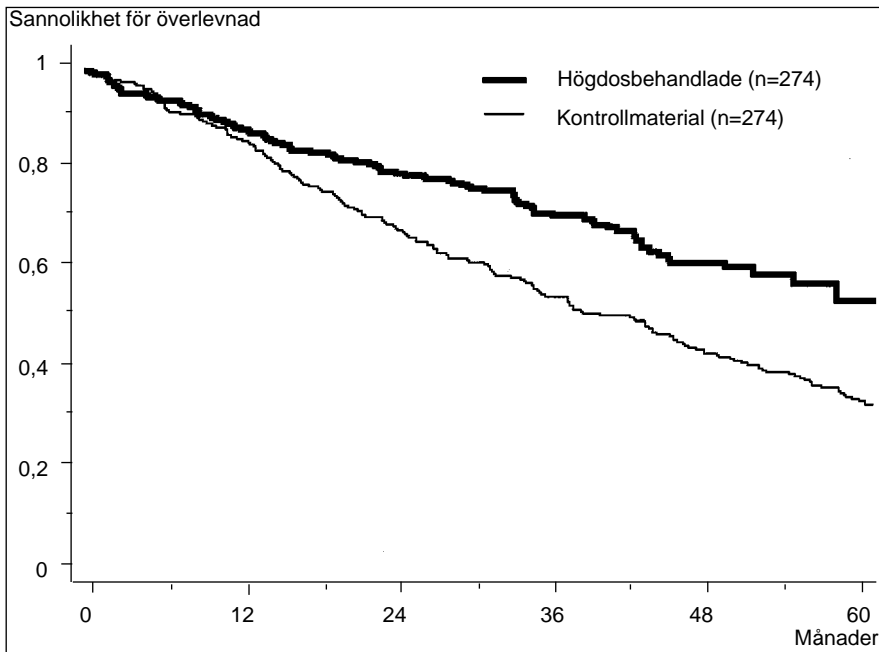
Fas 2. Stamcellsskörd:
cyklofosamid 4 g/m²
G-CSF från dag 4
stamcellsaferes dag 11–12

Fas 3. Högdosbehandling:
melfalan 200 mg/m²
stamcellsinfusion efter 48 timmar
G-CSF

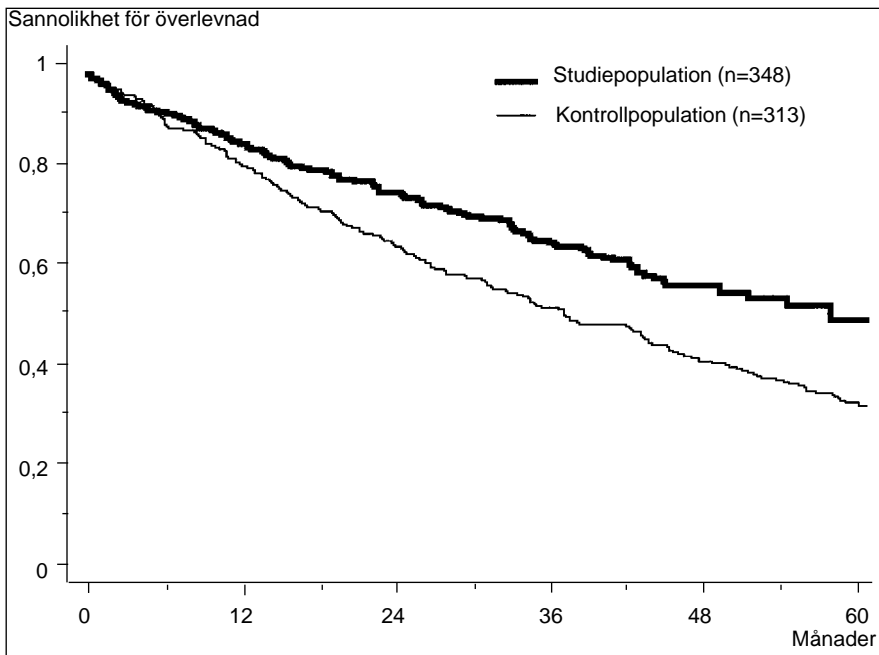
Fas 4. Underhållsbehandling:
interferon 3–5 miljoner IE 3 gånger per vecka



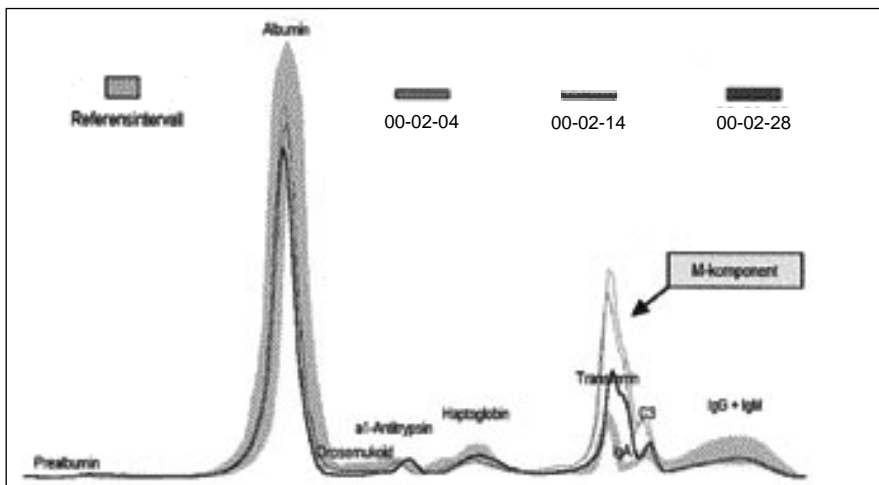
Figur 2. Överlevnad för traditionellt behandlade myelompatienter <60 år diagnostiserade under tre olika tidsperioder 1970–1992.



Figur 3. Överlevnad vid högdos melfalan med stamcellsstöd jämfört med traditionellt behandlat historiskt kontrollmaterial.



Figur 4. Överlevnad för samtliga nydiagnostiserade myelom <60 år under perioden för högdosbehandlingsstudien jämfört med motsvarande historiska kontrollpopulation.



MP inom ramen för NMSGs interferonstudie. Livskvalitetsstudien har utförts av Nina Gulbrandsen och Finn Wisløff på Ullevål Sykehus i Oslo, och resultaten är inskickade för publikation. Patienterna har fått besvara ett frågeformulär dels före start av behandling, dels efter 1, 6, 12, 24 och 36 månader. Man finner en något sänkt livskvalitet för patienter som genomgår högdosbehandling under första halvåret av behandlingen. Vid 12 månader ser man ingen skillnad och vid 24 och 36 månader en tendens till högre livskvalitet för intensivbehandlade som dock inte uppnår statistisk signifikans. Antalet patienter med 24 och 36 månaders uppföljning kan dock ha varit otillräckligt för att statistiskt säkerställa en gynnsam effekt på livskvaliteten som bör följa av en större andel patienter i komplett remission.

Kostnaden för högdosbehandlingen är beräknad till omkring 300 000 kr mer än för MP-behandling per QALY [17]. En stor del av denna skillnad hänförs till längre sjukhusvård, i medeltal 62 dagar jämfört med 13 under de första 6 månaderna. Skillnaden förväntas minska i framtiden till följd av större erfarenhet och ökande poliklinisering.

Framtida behandlingsmöjligheter

Även om högdosbehandling med stamcellsstöd utgör ett betydande framsteg vid myelom finns det inget som talar för att behandlingen är kurativ. Kliniska försök med rening av stamcellskörden före transplantation och upprepade högdosbehandling, s.k. dubbeltransplantation, har inte förbättrat resultaten på något övertygande sätt. Våra framtida möjligheter att ytterligare förbättra överlevnaden ligger sannolikt inte i en ökad cytostatikaintensitet i själva högdoskonceptet utan i möjligheterna att med olika medel bibehålla det behandlingssvar som åstadkommit med högdosbehandlingen.

Talidomid. Det mest intressanta av »nya» läkemedel vid myelom är talidomid, som i pilotstudier visats ha en tumörhämmande effekt hos patienter med avancerad sjukdom [18]. Verkningsmekanismen är inte klarlagd, men det har föreslagits att talidomid har effekt ge-

Figur 5. Elektrofores av sera från en patient med M-komponent typ IgA. Analys vid tre tillfällen efter start av behandling med talidomid visar minskning av M-komponenten från 27 till 11 g/l. Analysen utfördes på ett Paragon CZE 2000 kapillärelektroforesinstrument, Beckman Coulter, med Viking 1.0 mjukvara. (Viking 1.0 har utvecklats på Klinisk Kemi i Malmö av Sven-Erik Olofsson i samarbete med Magnus Jonsson, Leif Persson, Charnette Löfdahl, Karin Bolin och Joyce Carlson. Mjukvaran distribueras av Beckman Coulter.)

ANNONS

nom att hämma angiogenesen eller genom att påverka cytokinnätverket. Vilken roll talidomid kommer att få i behandlingen av myelom vet vi inte ännu. NMSG utvärderar för närvarande en nyligen avslutad fas II-studie av talidomid på patienter med avancerat myelom. Gruppen planerar också en randomiserad studie av talidomid som tillägg till MP vid nydiagnostiserat myelom.

Mini-allo-transplantation. En utvecklingslinje på transplantationsområdet är att reducera intensiteten av förbehandlingen (konditioneringen) vid alloge transplantation men ändå uppnå anslag med donatorceller genom att intensifiera den immunsuppressiva behandlingen. Dessa så kallade mini-allotransplantationer har teoretiskt potentialen att reducera den cytostatikarelaterade toxiciteten men ändå möjliggöra immunologisk bekämpning av myelomet via donatorlymfocyter (graft versus myeloma-effekten). Experimentell behandling enligt denna princip pågår på flera ställen i Sverige på unga patienter med cytostatikarefraktär sjukdom och tillgång till HLA-kompatibel givare.

Vaccination. Liksom andra maligna tumörer kan myelom hos patienten ge upphov till en immunologisk reaktion. Den av myelomcellerna utsöndrade M-komponenten innehåller unika antigena determinanter (idiotypiskt immunglobulin) som kan sägas utgöra ett tumörspecifikt antigen, och det har länge varit känt att hos myelompatienter kan påvisas T-lymfocyter riktade mot denna idotyp. Vaccination med M-komponenten erbjuder därför en möjlighet att stärka immunsvaret. Förbättrade vaccinationsstrategier, där idiotypen presenteras via dendritiska celler eller tillförs i form av ett DNA-vaccin, har kunnat visas ge förstärkta T-lymfocytvar hos myelompatienter och inger förhoppningar för framtida immunologisk terapi.

Konklusion

Högdosbehandling med stamcellstöd innebär det första stora framsteget vid behandling av myelom sedan cytostatikabehandlingen etablerades på 1960-talet. Behandlingen är genomförbar till en acceptabel kostnad, låg toxicitet och bibehållen livskvalitet på en majoritet av myelompatienter <60 år. Indikationerna inom NMSG har nu vidgats till att omfatta patienter upp till 65 år, vilket innebär att omkring 1/4 av alla patienter med nydiagnostiserat myelom kan bli aktuella för högdosbehandling. För äldre patienter bedöms behandlingen fortfarande vara alltför toxisk. För dessa patienter är traditionell behandling med MP och optimal understödjande behandling fortfarande bästa terapi.

Nya behandlingsmetoder som är på

väg in i terapiarsenalen eller blir tillgängliga inom de närmaste åren, såsom bisfosfonatbehandling, talidomid och immunologiska behandlingsmetoder, bör, i likhet med högdoskonceptet, utvärderas i populationsbaserade patientmaterial innan de allmänt kan accepteras som etablerad behandling.

*

De i artikeln refererade interferon- och högdosstudierna har genomförts av NMSG i samverkan med Onkologiskt Centrum i Göteborg och Lund. Erik Holmberg, Onkologiskt Centrum, Göteborg, har hjälpt till med databearbetning, statistisk analys och grafisk presentation.

Referenser

1. Waldenström J. Melphalan therapy in myelomatosis. *BMJ* 1964; 1: 859-65.
2. Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ et al. Treatment for multiple myeloma. *JAMA* 1969; 208: 1680-5.
3. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6 633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3832-42.
4. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol* 1990; 33: 86-9.
5. Westin J, Rödger S, Turesson I, Cortelezzi A, Hjorth M, Zador G. Interferon alfa-2b versus no maintenance therapy during the plateau phase in multiple myeloma: a randomized study. *Br J Haematol* 1995; 89: 561-8.
6. Wheatley K. Which myeloma patients benefit from interferon therapy? An overview of 24 randomised trials with 4 000 patients. *ISH-EHA Combined Haematology Congress, Amsterdam, the Netherlands*. *Br J Haematol* 102; 1998: 140.
7. Hjorth M, Westin J, Dahl IMS, Gimsing P, Hippe E, Holmberg E et al. Interferon-alpha 2b added to melphalan-prednisone for initial and maintenance therapy in multiple myeloma. A randomized, controlled trial. The Nordic Myeloma Study Group [see comments]. *Ann Intern Med* 1996; 124(2): 212-22.
8. Wisloff F, Hjorth M, Kaasa S, Westin J. Effect of interferon on the health-related quality of life of multiple myeloma patients: results of a Nordic randomized trial comparing melphalan-prednisone to melphalan-prednisone + alpha-interferon. The Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 1996; 94(2): 324-32.
9. Nord E, Wisloff F, Hjorth M, Westin J. Cost-utility analysis of melphalan plus prednisone with or without interferon-alpha 2b in newly diagnosed multiple myeloma. Results from a randomised controlled trial. *Pharmacoeconomics* 1997; 12(1): 89-103.
10. Österborg A, Boogaerts MA, Cimino R, Essers U, Holowiecki J, Juliusson G et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma - a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996; 87: 2675-82.

11. Lahtinen R, Laakso M, Palva I, Virkkunen P, Elomaa I. Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group*. *Lancet* 1992; 340: 1049-52.
12. McCloskey EV, MacLennan IC, Drayson MT, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. A randomized trial of the effect of clodronate on skeletal morbidity in multiple myeloma. *MRC Working Party on Leukaemia in Adults*. *Br J Haematol* 1998; 100: 317-25.
13. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordini R, George S et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *Myeloma Aredia Study Group*. *N Engl J Med* 1996; 334: 488-93.
14. Attal M, Harrousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7.
15. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, Turesson I, Westin J, Lanng Nielsen J et al. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2000; 95(1): 7-11.
16. Hjorth M, Holmberg E, Rödger S, Turesson I, Westin J, Wisloff F. Survival in conventionally treated younger (<60 years) multiple myeloma patients: no improvement during two decades. *Eur J Haematol* 1999; 62: 271-7.
17. Wisloff F, Gulbrandsen N, Nord E. Therapeutic options in the treatment of multiple myeloma: pharmacoeconomic and quality-of-life considerations. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 329-41.
18. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 341(21): 1565-71.

Summary

**High-dose melphalan with stem-cell support now established myeloma therapy
Treatment of myeloma from a 30-year perspective**

Martin Hjorth, Stig Lenhoff, Ingemar Turesson, Jan Westin

Läkartidningen 2000; 97: 4585-92.

Melphalan and prednisone have been the backbone in myeloma therapy for more than 40 years. New developments in chemotherapy and supportive therapy, achieved during the two decades which preceded the use of high-dose chemotherapy with stem cell rescue, have not changed the overall prognosis. A study of high-dose melphalan with autologous stem cell support on 274 patients <60 years, performed by the Nordic Myeloma Study Group, has shown a prolongation of the median survival by 1.5 years. The results confirm that this therapy is a major step forward in myeloma therapy. Cost-utility and quality-of-life studies show that high-dose therapy has acceptable costs and leads to a favorable long-term quality-of-life.

Correspondence: Martin Hjorth, Dept of Medicine, Sjukhuset i Lidköping, SE-531 85 Lidköping, Sweden.

E-mail: martin.hjorth@mailbox.swipnet.se