
UNIVERSITE DE LAUSANNE – FACULTE DE BIOLOGIE ET DE MEDECINE

Département de médecine

Service de neurologie

Retrospektive Analyse der
Mitoxantron-Behandlung bei
Multipler Sklerose
von Juli 2000 bis Juni 2007

THESE

préparée sous la direction du Docteur Myriam Schluep,
Privat-Docteur et Maître d'Enseignement et de Recherche
avec la collaboration du Professeur Ulrich Buettner
et présenté à la Faculté de biologie et de médecine de
Université de Lausanne pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Martin Georg ZEILINGER

Médecin diplômé de la Confédération Suisse
Originaire d'Erlangen (Allemagne)

Lausanne

2010

VKL
360
ZEI

BMC 3581

Bibliothèque Universitaire
de Médecine / BIUM
CHUV-BH08 - Bugnon 46
CH-1011 Lausanne

R 2010 71197

Imprimatur

Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de

Directeur de thèse Madame le Docteur Myriam Schluep
Co-Directeur de thèse
Expert Monsieur le Docteur Thierry Buclin
Directrice de l'Ecole doctorale Madame le Professeur Stephanie Clarke

la Commission MD de l'Ecole doctorale autorise l'impression de la thèse de

Monsieur Martin Georg Zeilinger

intitulée

**Retrospektive Analyse der Mitoxantron-Behandlung bei
Multipler Sklerose von Juli 2000 bis Juni 2007**

Lausanne, le 6 juillet 2010

*pour Le Doyen
de la Faculté de Biologie et de Médecine*



*Madame le Professeur Stephanie Clarke
Directrice de l'Ecole doctorale*

Résumé

Introduction : La mitoxantrone est un anthracénédione cytostatique aux effets immunosuppresseurs et -modulateurs qui est administré entre autre dans les évolutions graves de la sclérose en plaques (SEP). Peu d'études concernant l'efficacité et la tolérance de la mitoxantrone ont été publiées. Un travail de recherche statistique s'imposait en raison du nombre de patients souffrant de SEP traités par ce médicament dans le service de neurologie de l'hôpital cantonal d'Aarau.

Méthode : Au total, 66 patients souffrant de SEP ont été traités par la mitoxantrone dans la période 07/2000-06/2007. 48 d'entre eux avaient reçu préalablement une autre substance modifiant l'évolution de la maladie (« prétraitement » : interféron bêta-1a/b, glatirameracétate, azathioprine). Dans cette étude rétrospective, nous avons comparé l'effet de la mitoxantrone par rapport au prétraitement mentionné ci-dessus. Les paramètres appliqués concernaient l'évolution de l'expanded disability status scale (EDSS) et le nombre annuel de poussées pendant la durée du traitement. Une influence du type de SEP, de l'âge au début du traitement par la mitoxantrone, du sexe, de la durée de la thérapie et de la maladie ainsi que de la dose cumulative de la mitoxantrone a été recherchée. Nous avons également discuté des éventuels effets indésirables survenus. Nous n'avons pas différencié les substances du prétraitement, étant donné qu'elles avaient été appliquées dans des combinaisons multiples. L'évaluation statistique a été effectuée en respectant les indications du test de Mann-Whitney ainsi que du Wilcoxon signed-rank test.

Résultats : En moyenne, l'EDSS s'est stabilisée (-0,05/année chez tous les 66 patients) tandis que la maladie avait progressé de 0,32/année sous le prétraitement (la différence est significative avec $p=0,0004$ au Wilcoxon signed-rank test bilatéral). Sous le prétraitement, les patients avaient subi en moyenne 1,72 poussées par année, sous la mitoxantrone 0,26 (différence significative avec $p<0,0001$). La thérapie a dû être arrêtée à cause d'effets indésirables chez quatre patients sous la mitoxantrone (deux avec une granulocytopenie, deux avec une diminution de la fraction d'éjection cardiaque).

Discussion : La mitoxantrone s'est avérée une substance particulièrement efficace même dans les situations dans lesquelles le décours de la maladie n'a pas pu être influencé par d'autres médicaments. Ses effets indésirables doivent être pondérés par rapport à la progression de la maladie et aux effets indésirables des autres substances. Les schémas d'application varient beaucoup dans la littérature et doivent être mieux définis.

Zusammenfassung

Einleitung: Mitoxantron ist ein zytostatisches Anthracenedion mit immunsuppressiven und -modulatorischen Eigenschaften, das unter anderem bei schweren Verläufen der Multiplen Sklerose eingesetzt wird. Bisher befassten sich nur wenige randomisierte und plazebokontrollierte Studien mit Wirksamkeit und Tolerabilität des Medikamentes.

Methoden: 66 MS-Patienten der neurologischen Klinik des Kantonsspitals Aarau wurden zwischen Juli 2000 und Juni 2007 mit Mitoxantron behandelt. 48 davon erhielten zuvor eine MS-spezifische Behandlung mit Interferon β -1 a oder b, Glatirameracetat oder Azathioprin. Anhand der Veränderung der Expanded Disability Status Scale (EDSS) und der jährlichen Schubrate und mit Hilfe von MRI-Aufnahmen zeichneten wir retrospektiv die Wirksamkeit der Behandlung nach und stellten sie in Beziehung zu einer eventuell erfolgten Vorbehandlung. Des Weiteren wurde die Effektivität in Verhältnis zu den Faktoren Verlaufsform, Alter bei Behandlungsbeginn, Behandlungszeit sowie weiteren Parametern gebracht. Wir verglichen die Wirkung von Mitoxantron bei den noch laufenden Behandlungen mit der bei den bereits abgeschlossenen und wir diskutierten die Veränderung von MRI-Aufnahmen des ZNS unter der Therapie mit Mitoxantron. Nebenwirkungen wurden erwähnt.

Resultate: Im Durchschnitt wurde der EDSS-Wert stabilisiert ($-0,05$ /Jahr bei allen 66 Patienten), während die Krankheit unter der verlaufsmodifizierenden Vorbehandlung um durchschnittlich $0,32$ /Jahr fortschritt (Unterschied signifikant mit $p=0,0004$ im zweiseitigen Wilcoxon signed-rank test). Die Schubrate betrug $0,26$ unter Mitoxantron gegenüber $1,72$ /Jahr unter Vorbehandlung (Unterschied signifikant mit $p<0,0001$). Bei vier Patienten musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden (zweimal Granulozytopenie, zweimal verminderte kardiale Auswurfraction).

Diskussion: Mitoxantron ist offensichtlich selbst dann eine äusserst effektive verlaufsmodifizierende Substanz, wenn die Krankheit durch andere Medikamente nicht zu beeinflussen ist. Die Risiken des Medikamentes müssen gegen das Krankheitsfortschreiten und die Nachteile anderer verlaufsmodifizierender Substanzen abgewogen werden. Die Anwendungsalgorithmen für Mitoxantron variieren in der Literatur sehr und müssen besser definiert werden.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Definitionen	5
1.1 Multiple Sklerose (MS)	5
1.2 Behandlung der MS	6
1.3 Mitoxantron	6
1.4 Verlaufsmodifizierende Vorbehandlung	7
1.5 Patienten und Methode	7
1.5.1 Patientengut	7
1.5.2 Therapieschema Mitoxantron	8
1.5.3 Expanded Disability Status Scale	8
1.5.4 Methode	9
2 Resultate	11
2.1 Übersicht	11
2.2 Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit vom Geschlecht	13
2.3 Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit von der Verlaufsform	14
2.4 Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn mit Mitoxantron	15
2.5 Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer	16
2.6 Wirkung von Mitoxantron in Abhängigkeit von der Gesamtdosis	17
2.7 Wirkung von Mitoxantron in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer vor Therapiebeginn	18
2.8 Vergleich der abgeschlossenen Mitoxantron-Behandlungen mit den noch laufenden	19
2.9 MRI	20
2.10 Nebenwirkungen	21
3 Diskussion	22
4 Tabellen	25
Literaturverzeichnis	34
Abbildungsverzeichnis	37

Kapitel 1

Einleitung und Definitionen

Die neurologische Klinik des Kantonsspitals Aarau setzt Mitoxantron seit Juli 2000 bei schweren Verläufen der Multiplen Sklerose (MS) ein. Wenige randomisierte, plazebokontrollierte Studien zeigen die Wirksamkeit und Tolerabilität des Medikaments und seine sowohl vorbeugende als auch therapeutische Wirkung bei Multipler Sklerose [1, 2, 3]. Da die Krankheit unbehandelt wie behandelt verschiedene Verläufe annehmen kann, interessierten wir uns für die Beeinflussung der Therapie durch die Patienten- und Krankheitseigenschaften. Die Entwicklung unter Mitoxantron wurde mit einer etwaigen MS-spezifischen Vorbehandlung verglichen.

1.1 Multiple Sklerose (MS)

Die MS ist die häufigste demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems und die häufigste Ursache für neurologische Behinderung bei jungen Erwachsenen in Europa und Nordamerika. Eine Ursache ist nicht bekannt, jedoch werden Umwelteinflüsse, genetische Faktoren und Autoimmunstörungen, möglicherweise nach viraler Infektion, dafür verantwortlich gemacht [4]. Charakteristisch sind entzündliche Demyelinisierungsherde in Gehirn und Rückenmark, die über Ort und Zeit verteilt auftreten [5].

Die Prävalenz variiert je nach Region; sie beträgt in der Schweiz (Kanton Bern) um 110/100000 Einwohner [6]. Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Meist bricht die Krankheit zwischen 20 und 40 Jahren aus [4].

Gemäss Konvention kann der Verlauf schubförmig mit anschliessender Remission und ohne Progression zwischen den Schüben (relapsing-remitting, RR) erfolgen oder ab Krankheitsausbruch progressiv (primary-progressive, PP). Die meisten RRMS-Patienten verschlechtern sich nach anfänglicher RR-Phase progressiv (secondary-progressive, SP). Überhaupt hat sich in den letzten Jahren das Konzept der MS als zweistufige Krankheit etabliert. Dieses Modell sieht eine frühe entzündliche RR-Phase vor, der ein progressiver Untergang von Myelinscheiden und Axonen folgt [7, 8, 9].

Über die genaue Definition der Verlaufsformen «relapsing-progressive» bzw. «progressive-relapsing» herrscht keine Einigkeit—Lublin und Reingold empfehlen daher, sie nicht zu verwenden [10]. Bei Krankheitsausbruch weisen ca. 85% der Patienten einen RR-Verlauf auf. Etwa die Hälfte von ihnen wird nach 10–15

Jahren in das sekundär–progressive Stadium eintreten. Ca. 10% sind von Beginn an progressiv [11].

Unter Schub versteht man eine akute Episode von Krankheitsaktivität mit Erstauftreten, Wiederkehren oder Verschlimmerung von Symptomen, die auf einer neurologischen Funktionsstörung beruhen und durch subakuten Beginn und in der Folge von partieller oder kompletter Erholung gekennzeichnet sind. Der gesamte Prozess dauert mindestens 24 Stunden [12].

1.2 Behandlung der MS

Mangels bekannter Ursache gibt es keine ursächliche Behandlung, die vollständige Heilung verspricht. Während der Schübe werden Corticosteroide wie Prednisolon i.v. verabreicht, um die Schubdauer zu verkürzen. Die spezifische Behandlung besteht aus den immunomodulatorischen Zytokinen Interferon- β 1a oder b oder Glatirameracetat. Bei schweren Verläufen werden Zytostatika wie Cyclophosphamid, Methotrexat oder eben Mitoxantron eingesetzt. Seit 2001 sind auch monoklonale Antikörper (Natalizumab) in Einsatz. Begleitend erfolgt eine symptomatische Behandlung mit Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie oder Spasmolytika.

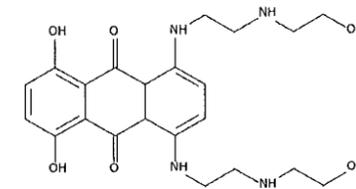


Abbildung 1.1: Strukturformel Mitoxantron

1.3 Mitoxantron

Mitoxantron (1,4-dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyethyl)amino]ethyl]amino]-9,10-anthracenediondihydrochlorid, $C_{22}H_{28}N_4O_6$) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Anthracenedione. Die Substanz wurde in den 1970er Jahren zur Krebstherapie entwickelt und hat starke immunsuppressive und immunmodulatorische Eigenschaften. Sie vernetzt die beiden DNA-Stränge und verursacht somit Einzel- und Doppelstrangbrüche. Des weiteren verhindert Mitoxantron die RNA-Synthese durch Hemmung der Topoisomerase II [5, 13]. Somit ist es in ruhenden wie in sich teilenden Zellen aktiv. Der genaue Mechanismus seiner immunsuppressiven Wirkung ist jedoch noch wenig bekannt. Man weiss, dass Mitoxantron die Sekretion von IFN γ , TNF α und IL 2 senkt [14]. Indikationen sind ausser rasch progredienten MS-Verläufen (sekundär progredient oder schubförmig mit Residuen) auch metastasierende Mammakarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome, akute Leukämien der Erwachsenen, Leberzellkarzinome sowie hormonrefraktäre Prostatakarzinome als Palliativtherapie [15].

1.4 Verlaufsmodifizierende Vorbehandlung

Azathioprin (Imurek®): Azathioprin wird als Immunsuppressivum eingesetzt. Es ist ein ein 6-Mercaptopurin-Derivat—ein Purin-Analogon—und hemmt die Nukleinsäuresynthese.

Interferon β -1a (Avonex®, Rebif®): Verabreichung durch subkutane oder intramuskuläre Injektion. Eingesetzt v.a. in der Behandlung der schubförmig-remittierenden (RR) MS zur Verlangsamung der Krankheitsprogression und Verringerung der Schubrate. Die Interferone β sind speziesspezifische Proteine, die von den Fibroblasten gebildet werden. Sie wirken antiviral, antiproliferativ und immunmodulatorisch nach Bindung durch Genaktivierung und Proteininduktion in den Zielzellen.

β -1b (Betaferon®): Im Ggs. zu IFN β -1a auch in der Behandlung der SPMS wirksam [16].

Glatirameracetat (Copaxone®): Ein synthetisches Polypeptid aus Glutamin, Lysin, Alanin und Tyrosin.

1.5 Patienten und Methode

1.5.1 Patientengut

Das Patientengut umfasste 66 MS-Patienten, die zwischen Juli 2000 und Juni 2007 an der neurologischen Klinik des Kantonsspitals Aarau mit Mitoxantron behandelt wurden. Darunter waren 40 Frauen und 26 Männer (1,54 : 1). Das Durchschnittsalter betrug 45 Jahre (49 bzw. 42), die jüngsten Patienten waren 18 resp. 16 Jahre alt, die ältesten 71 bzw. 66. Die Verlaufsformen: 30 (45%) sekundär-progressiv (SP), 28 (42%) schubförmig-remittierend (RR), vier primär-progressiv (PP), drei schubförmig-progressiv (PR), eine nicht klassifiziert. Zum Stichtag waren 22 Patienten noch unter Mitoxantron-Behandlung. Durchschnittlich erhielten die Patienten 122 mg Mitoxantron.

48 Patienten erhielten schon vor Mitoxantron eine verlaufsverändernde Therapie (siehe Kapitel 1.4).

Als «Vorbehandlung» wurde nur der Einsatz verlaufsverändernder Substanzen berücksichtigt: 25 (38%) Patienten erhielten nur Interferon β -1b, acht (12%) nur Interferon β -1a, zwei nur Glatirameracetat, einer nur Azathioprin. Sequentielle Kombinationstherapien mit Interferon β -1b und mindestens einer anderen Substanz wurden bei zehn (15%) Patienten angewandt, bei zwei Kombinationen ohne Interferon β -1b.

Die restlichen 18 (27%) Patienten wurden bei Schüben nur symptomatisch mit Prednisolon i.v. behandelt.

Voraussetzungen für die Mitoxantron-Therapie waren u.a. eine normale Herzfunktion (klinisch und paraklinisch), keine mediastinalen Bestrahlungen in der Vorgeschichte, normales Blutbild, keine Anamnese von Neoplasien des blutbildenden Systems. Indikationen waren aggressiv verlaufende schubförmige MS mit inkompletten Residuen oder sekundär progressive MS mit Anstieg der Expanded Disability Status Skala (EDSS) von mindestens 1,0/18 Monate und EDSS < 6,5 (> 6,0 nur nach Begründung).

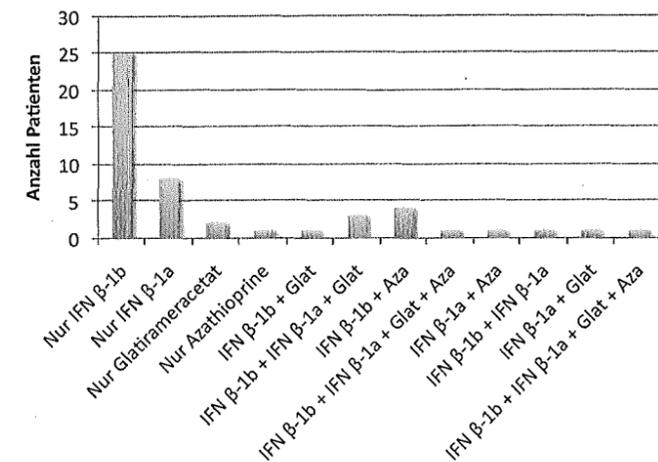


Abbildung 1.2: Anzahl Patienten pro Vorbehandlung; IFN = Interferon, Glat = Glatirameracetat, Aza = Azathioprin

1.5.2 Therapieschema Mitoxantron

Die Zyklen eins bis drei erfolgten jeweils im Abständen von drei Wochen (schubförmige mit Residuen) oder drei Monaten (SPMS), anschliessend wurden Infusionen in Intervallen von drei Monaten für insgesamt acht Zyklen gegeben (weitere je nach klinischem Verlauf). Pro Zyklus wurden 10–12 mg Mitoxantron/m² Körperoberfläche (bei Granulozytenzahl < 1 G/l Dosisreduzierung um 25%) sowie 15 Minuten vor Start 20 mg Dexamethason i.v. als Bolus verabreicht; je nach Bedarf ausserdem Ondansetron (Zofran®) oder Metoclopramid (Paspertin®) zur Antiemese. Vor dem ersten und zweiten Zyklus sowie zehn bis zwölf Tage nach jedem weiteren Zyklus wurde das Blutbild bestimmt (wichtig insbesondere Leukozyten > 3,5 G/l, Granulozyten > 1,5 G/l) sowie ein Urinstatus durchgeführt. Kontrolle der Herzfunktion (insbesondere Auswurfraction >65%) durch transoesophageale Echographie vor dem ersten Zyklus, anschliessend routinemässig vor dem achten Zyklus und vor einem allfälligen zehnten, zwölften, vierzehnten usw. Bei klinischen Hinweisen für Kardiopathie wurde die Herzfunktion sofort echographisch überprüft.

Die empfohlene maximale Gesamtdosis von 140 mg/m² Körperoberfläche wurde nie überschritten.

1.5.3 Expanded Disability Status Scale

Von den zahlreichen Versuchen der Quantifizierung der Behinderung durch die Multiple Sklerose hat sich die Expanded Disability Status Scale (EDSS) von John Kurtzke am besten bewährt [17]. Ihr liegt die komplette neurologische Untersuchung zugrunde: Berücksichtigt werden die acht Funktionssysteme Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensibilität, Blase und Rektum, Sehsinn, kognitive Funktionen und andere. Jedem System wird ein Wert zwischen 0 (ohne Befund) und 6 (Komplettausfall) zugeordnet, auf dessen Basis die globale

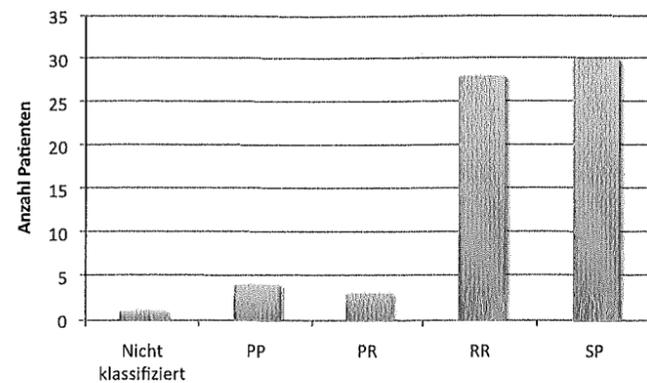


Abbildung 1.3: Übersicht über die Verlaufsformen

Beeinträchtigung durch die MS in Graden zwischen 0 (unbeeinträchtigt) und 10 (Tod durch MS) in halben Stufen ausgedrückt wird.

1.5.4 Methode

Wir untersuchten die Wirksamkeit von Mitoxantron anhand der Veränderung der EDSS zwischen Behandlungsbeginn und -ende sowie der Schubfrequenz vor bzw. unter Mitoxantron-Behandlung.

Wir verglichen die Wirksamkeit von Mitoxantron bei den 66 damit behandelten Patienten mit der bei 48 Patienten erfolgten krankheitsmodulierenden Vorbehandlung. Eine Differenzierung der einzelnen in der Vorbehandlung eingesetzten Substanzen machten wir nicht, zumal häufig mehrere Medikamente im Laufe der Erkrankung eingesetzt wurden (siehe Kap. 1.5.1).

Als Parameter für die Effektivität der Behandlung wählten wir jeweils den EDSS-Unterschied zwischen Beginn und Ende der Behandlungsperioden pro Behandlungsdauer (Δ EDSS/Jahr) und die Schubfrequenz unter der Behandlung (Anz. Schübe/Jahr). Die Effektivität der Behandlungen stellten wir jeweils in Abhängigkeit mit den Faktoren Geschlecht, Krankheitsverlauf, Alter bei Behandlungsbeginn, Krankheitsdauer vor Beginn der Mitoxantron-Behandlung, Behandlungsdauer, Gesamtdosis.

Zur statistischen Auswertung—wo sinnvoll—zogen wir den Wilcoxon signed-rank test für gepaarte Werte und den Mann-Whitney-Test für ungepaarte Werte herbei. Die Nullhypothese «kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen» verwarfen wir jeweils bei $\alpha=0,01$ für den zweiseitigen Test.

Erleichtert wurde uns die Datenerfassung durch das Programm iMed® von Merck Serono. Es zeigt graphisch den zeitlichen Zusammenhang der MS-Therapie und des Krankheitsverlaufs mit EDSS-Veränderung und Schüben. Ein Beispiel zeigt Abb. 1.4. Dieses Programm wird routinemässig zur Dokumentation aller Patienten der Neurologischen Klinik des Kantonsspitals Aarau verwandt.

Des weiteren verglichen wir die Wirkung von Mitoxantron bei den noch laufenden Behandlungen mit den bereits abgeschlossenen und diskutierten die Veränderungen von MRI-Aufnahmen des ZNS, die vor und nach der Behand-

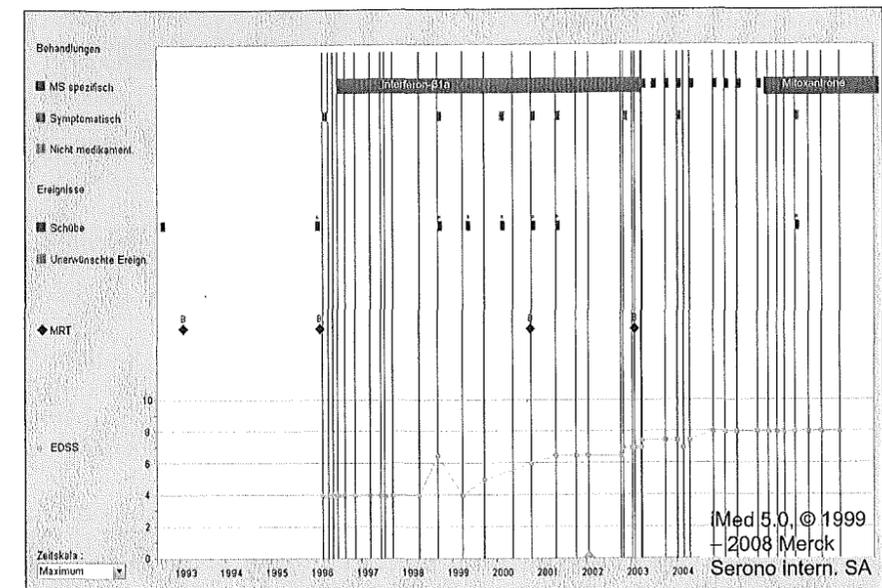


Abbildung 1.4: iMed 5.0 (modifiziert)

lung mit Mitoxantron erstellt worden waren. Hier waren die Parameter die Zahl kontrastanreichernder Läsionen, die Anzahl abgrenzbarer Einzelläsionen bzw. der «lesion load», sofern eine Abgrenzung unmöglich war.

Kapitel 2

Resultate

2.1 Übersicht

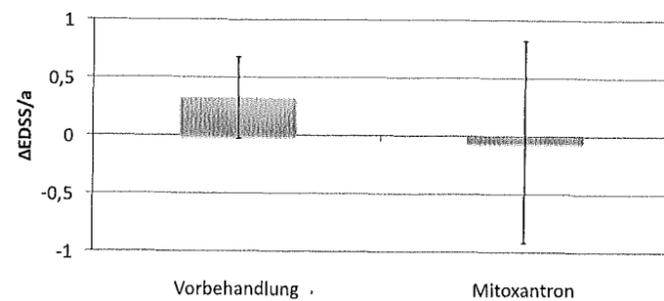


Abbildung 2.1: Durchschnittliche Δ EDSS/Jahr aller Patienten unter Mitoxantron. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung wieder.

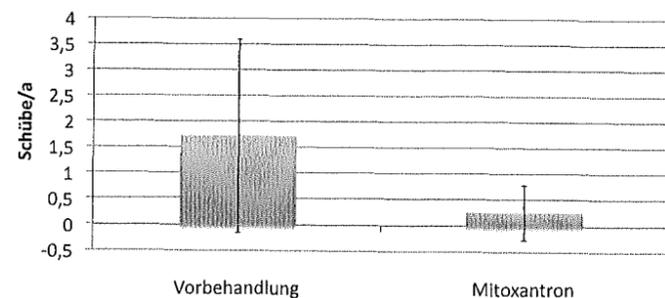


Abbildung 2.2: Durchschnittliche Schubrate/Jahr aller Patienten unter Mitoxantron (Fehlerbalken = Standardabweichung)

Die Vorbehandlung dauerte im Durchschnitt 5,2 Jahre, die Mitoxantron-Behandlung im Mittel 1,4 Jahre. Der mittlere EDSS-Wert zu Beginn der Vor-

	Vorbehandlung	Mitoxantron 48	Mitoxantron 66
Behandlungsdauer [Jahre]	5,22; $\sigma=3,62$; min/max 0,38/14,73	1,48; $\sigma=0,95$; min/max 0,17/4,13	1,44; $\sigma=0,89$; min/max 0,17/4,13
Δ EDSS/Jahr	0,32; $\sigma=0,35$; min/max 0/1,46	-0,09; $\sigma=0,97$; min/max -3,26/2,62	-0,05; $\sigma=0,87$; min/max -3,26/2,62
Schübe/Jahr	1,72; $\sigma=1,87$; min/max 0,15/10,5	0,36; $\sigma=0,60$; min/max 0/2,26	0,26; $\sigma=0,53$; min/max 0/2,26

Tabelle 2.1: Übersicht der Wirksamkeit von Vorbehandlung und von Mitoxantron bei den 48 vorbehandelten («Mitoxantron 48») und allen 66 Mitoxantronpatienten («Mitoxantron 66») — Erklärung: Mittelwert; σ : Standardabweichung; min/max: minimaler/maximaler Einzelwert

behandlung betrug 3,17 ($\sigma=1,29$; minimaler/maximaler Wert 0,0/6,5), am Ende 5,34 ($\sigma=1,45$, min/max 2,5/8,5), entsprechend einer durchschnittlichen Verschlechterung von 0,32/Jahr. Unter Mitoxantron verbesserte sich der Wert bei denselben 48 Patienten von den genannten 5,34 auf 5,25 ($\sigma=1,63$, min/max 2,0/8,0), entsprechend einer Verringerung um 0,09/Jahr. Die gesamten 66 Mitoxantronpatienten verbessern sich von anfangs 5,02 auf 4,95 ($\sigma=1,83$, min/max 1,0/8,0), was einer Verminderung der EDSS um 0,05/Jahr gleichkommt. Der Unterschied des Effektes von Mitoxantron bei den Gruppen der 48 bzw. der 66 Patienten ist mit $p=0,61$ im zweiseitigen Mann-Whitney-Test nicht signifikant.

Zum statistischen Vergleich zwischen dem Effekt von Vorbehandlung und Mitoxantron bei der Gruppe der 48 Patienten, die beide Therapien erhalten hatten, zogen wir den nicht parametrischen Wilcoxon signed-rank test herbei. Bezüglich der EDSS-Veränderung zeigt er einen hochsignifikanten Unterschied in der Wirkung von Mitoxantron zur Vorbehandlung ($p=0,0004$ für den bilateralen Test).

Die Schubfrequenz sank von 1,72/Jahr unter Vorbehandlung auf 0,36/Jahr. Die gesamte Mitoxantrongruppe von 66 Patienten (48 + 18) hatte 0,26 Schübe/Jahr. Unter Mitoxantron waren 49 Patienten schubfrei, unter der verlaufsmodifizierenden Vorbehandlung kein Patient. Auch hier kein signifikanter Unterschied in der Mitoxantronwirkung bei den vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten mit $p=0,38$ im zweiseitigen Mann-Whitney-Test.

Der zweiseitige Wilcoxon signed-rank test zeigt einen hoch signifikanten Unterschied ($p<0,0001$) zwischen dem Effekt von Vorbehandlung und Mitoxantron bei den 48 Patienten, die beide Therapien erhalten hatten.

16 von 66 Patienten (24%) schritten unter Mitoxantron in der EDSS fort, davon elf um 0,5, zwei um einen Punkt, zwei um 1,5, einer um zwei. Darunter befanden sich zehn Frauen und sechs Männer mit Verläufen RR (sechs), SP (neun) und PP (ein Patient), das Durchschnittsalter betrug 48,9 Jahre. Sie erhielten Gesamtdosen zwischen 54 und 212 mg über 4 Monate bis 4 Jahre 2 Monaten.

2.2 Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit vom Geschlecht

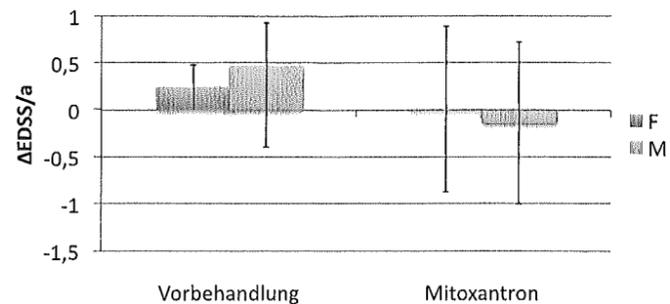


Abbildung 2.3: Geschlechtervergleich: durchschnittliche Δ EDSS/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

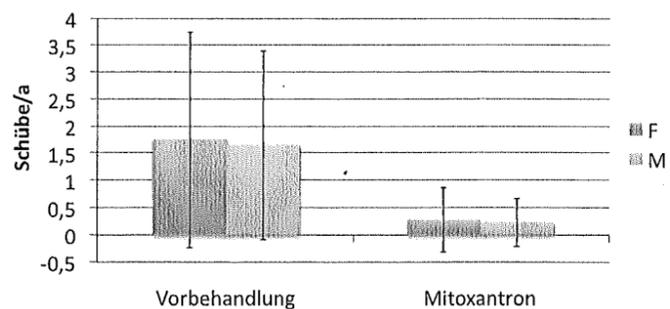


Abbildung 2.4: Geschlechtervergleich: durchschnittliche Schubrate/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

40 Frauen und 26 Männer wurden mit Mitoxantron behandelt, davon machten 30 bzw. 18 auch eine Vorbehandlung durch. Schubfrequenz und EDSS-Progression verringern sich bei beiden Geschlechtern unter Mitoxantron gegenüber der Vorbehandlung signifikant ($p < 0,0001$ Schubratenveränderung bei beiden Geschlechtern, $p = 0,0003$ EDSS-Veränderung bei den Frauen, $0,0002$ bei den Männern; vgl. Abb. 2.3 f. und Tab. 4.1). Zwischen den Geschlechtern besteht kein signifikanter Unterschied in der EDSS-Progression ($p = 0,0385$) oder der Schubrate ($p = 0,8966$) in der Vorbehandlung oder in der Mitoxantron-Wirkung ($p = 0,5552$ für EDSS, $0,9601$ für Schubrate). Das Ausmass der Verbesserung unter Mitoxantron gegenüber der Vorbehandlung ist zwischen Männern und Frauen nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,1971$ für Δ EDSS/a, $p = 0,9203$ bez. Δ Schubrate/a).

Hier wurde jeweils der zweiseitige Mann-Whitney-Test angewandt.

2.3 Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit von der Verlaufsform

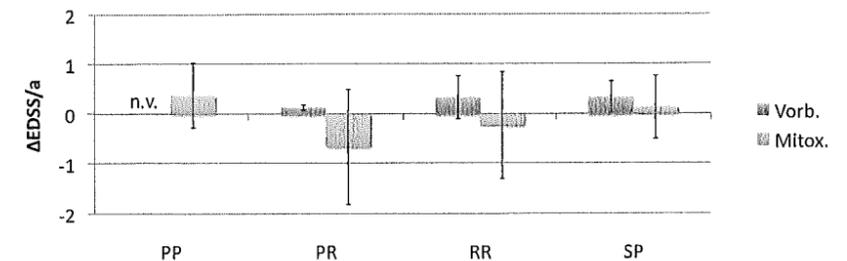


Abbildung 2.5: Verlaufsformen: durchschnittliche Δ EDSS/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung; n.v. = keine Vorbehandelten)

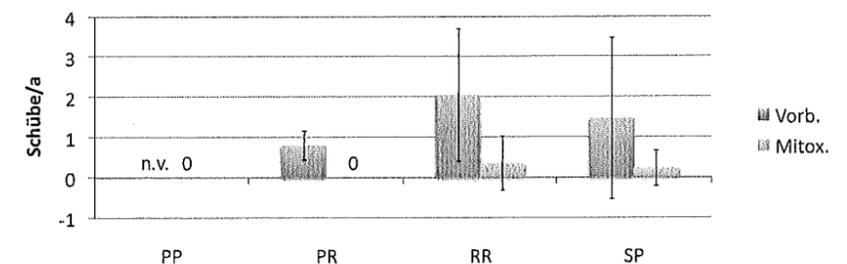


Abbildung 2.6: Verlaufsformen: durchschnittliche Schubrate/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung; n.v. = keine Vorbehandelten)

28 Patienten können der RR-Form zugeordnet werden, 32 sind sekundär progressiv. Von ihnen erhielten 18 bzw. 28 eine verlaufsverändernde Vorbehandlung. Nur je drei Patienten machen eine primär-progressive bzw. progressiv-remittierende MS durch.

Unter Mitoxantron nahm die EDSS durchschnittlich bei progressiv Schubförmigen und schubförmig Remittierenden ab, während sie unter der Vorbehandlung in der Regel anstieg (vgl. Abb. 2.5).

Nachdem nur vier bzw. drei Patienten unter der primär progressiven bzw. schubförmigen Verlaufsform leiden, sind diese Werte wenig aussagekräftig: Die durchschnittliche EDSS-Veränderung bei den Formen PP und PR ist jeweils durch einen einzigen Patienten bedingt. Die jeweils restlichen beiden Patienten blieben unter Mitoxantron stabil (Δ EDSS=0).

Der EDSS-Wert der RR-Patienten schreitet unter der Vorbehandlung um 0,33 Punkte pro Jahr fort, unter Mitoxantron Verbesserung um $-0,23$ /Jahr. Die SP-Patienten verschlechterten sich durchschnittlich auch unter Mitoxantron, hier jedoch immerhin etwas weniger als unter der Vorbehandlung (0,13 statt 0,33 pro Jahr, vgl. Tab. 4.2).

Unter der Vorbehandlung erlitten die RR- und SP-Patienten durchschnittlich 2,05 bzw. 1,46 Schübe pro Jahr. Hier zeigte sich Mitoxantron sehr effektiv

und senkte die Frequenz auf 0,36 bzw. 0,23. Insgesamt zeigte sich Mitoxantron in allen Verläufen sowohl beim EDSS-Unterschied als auch bei der Schubfrequenz effektiver als die Vorbehandlung (vgl. Abb. 2.6).

Statistische Auswertung der am häufigsten vorkommenden Verlaufformen (zweiseitiger Mann-Whitney-Test):

- Signifikante Verbesserung der jährlichen EDSS-Veränderung (Δ EDSS/a) unter Mitoxantron gegenüber Vorbehandlung bei RR ($p=0.0007$) und SP ($p=0.0002$).
- Signifikante Schubraten-Veränderung unter Mitoxantron gegenüber Vorbehandlung bei RR ($p<0.0001$) und SP ($p<0.0001$).
- Kein Unterschied unter Vorbehandlung zwischen RR und SP bez. Δ EDSS/a ($p=0.5157$) und Schubrate ($p=0.0549$).
- Kein Unterschied unter Mitoxantron zwischen RR und SP bez. Δ EDSS/a ($p=0.2077$) und Schubrate ($p=0.7872$).
- Kein signifikanter Unterschied zwischen RR und SP bei Δ EDSS/a- und Schubraten-Verbesserung ($p=0.3576$ und 0.4413).

2.4 Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn mit Mitoxantron

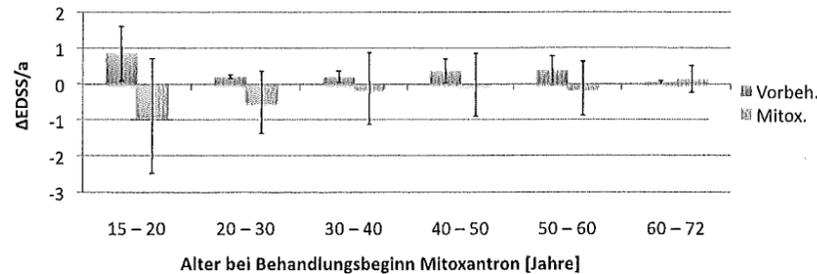


Abbildung 2.7: Altersgruppen: durchschnittliche Δ EDSS/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

Altersverteilung der Patienten siehe Tab. 4.3. Die sieben jüngeren Patienten unter 30 Jahren scheinen besonders gut auf Mitoxantron anzusprechen. Bei ihnen gab es keinen einzigen, dessen EDSS sich unter Mitoxantron verschlechtert hätte. Die relativ grösste Effizienz hatte Mitoxantron beim jüngsten Patienten. Dieser zeigte einen EDSS-Rückgang von 1,5 in einem halben Jahr, entsprechend einer Verbesserung von $-3,26$ /Jahr. Aufgrund der kleinen Altersgruppen können wir jedoch die statistische Signifikanz nicht prüfen. Zumindest der Unterschied der jährlichen EDSS-Veränderung und Schubrate ist zwischen den 18- bis Vierzigjährigen und den Älteren nicht signifikant ($p=0,1527$ bez. $0,2713$ im zweiseitigen Mann-Whitney-Test).

Die neun zwischen 30 und 40 Jahre alten Patienten bleiben unter beiden Behandlungen relativ stabil (EDSS-Verschlechterung um $0,21$ /Jahr unter Vorbe-

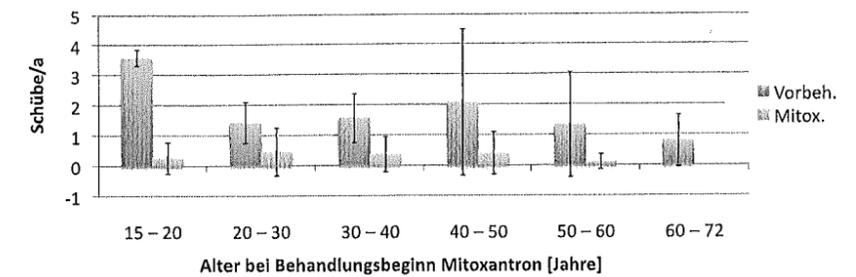


Abbildung 2.8: Altersgruppen: durchschnittliche Schubrate/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

handlung gegenüber -Verbesserung um $-0,12$ unter Mitoxantron) bei ebenfalls starker Abnahme der Schubfrequenz ($1,57$ /Jahr gegen $0,37$ /Jahr).

Die grössten Gruppen stellen die zwischen 40 und 60-jährigen (23 Patienten zwischen 40 und 50, 20 zwischen 50 und 60). Ihr EDSS-Wert verschlechtert sich ähnlich stark unter der Vorbehandlung (ca. $0,4$ /Jahr) und bleibt unter Mitoxantron stabil ($-0,02$ /Jahr bzw. $-0,12$ /Jahr). Die Schubfrequenz nimmt auch bei ihnen stark ab, wobei die älteren vor wie unter Mitoxantron weniger Schübe erleiden ($2,09/0,40$ bzw. $1,34/0,11$ pro Jahr). Die Älteren haben zu einem grösseren Anteil progressive Formen (18 SP, PR oder PP bei 2 RR gegen 13 progressive bei 10 RR), was auch seinen Anteil daran haben mag.

Die sieben ältesten Patienten bis 72 Jahre bleiben unter Vorbehandlung wie unter Mitoxantron relativ stabil (Δ EDSS je ca. $0,1$ /Jahr), profitieren jedoch auch von einer erheblich gesenkten Schubfrequenz (schubfrei unter Mitoxantron statt durchschnittlich $0,80$ Schübe pro Jahr unter der Vorbehandlung, vgl. Abb. 2.7 f.).

2.5 Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer

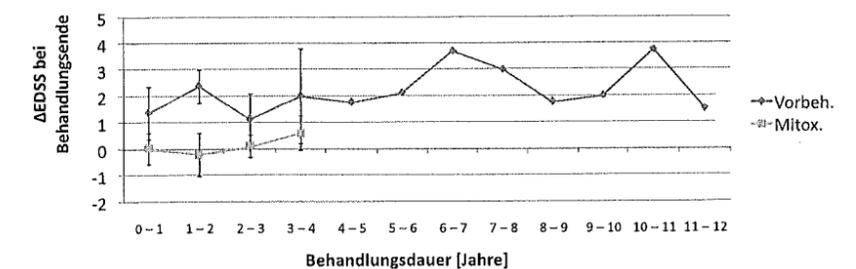


Abbildung 2.9: Behandlungsdauer: gesamte durchschnittliche Δ EDSS bei Behandlungsende (Fehlerbalken = Standardabweichung)

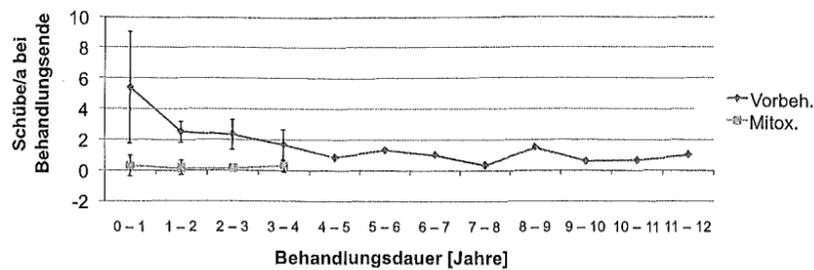


Abbildung 2.10: Behandlungsdauer: gesamte durchschnittliche Schubrate/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

Die Vorbehandlung dauerte im Durchschnitt 5,2 Jahre (4,5 Monate bis 14,5 Jahre), die Mitoxantron-Therapie 1,4 Jahre (2 Monate bis 4,2 Jahre).

Mitoxantron hält die EDSS über die Jahre hinweg konstant. Eine Abhängigkeit von der Behandlungszeit ist nicht ersichtlich. Die Schubrate bleibt auf vergleichsweise niedrigem Niveau (vgl. Abb. 2.9).

Unter der Vorbehandlung verschlechtern sich die Patienten in der Regel um mehr als einen EDSS-Punkt (siehe Abb. 2.9). Auch hier ist keine Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum auszumachen.

Nach einer Behandlungszeit von ca. neun Monaten haben die Patienten unter der Vorbehandlung hochgerechnet 5,24 Schübe pro Jahr, unter Mitoxantron nur 0,32 pro Jahr durchmacht. Nach 3,5 Jahren Behandlungsdauer liegt Mitoxantron immer noch vorne mit 0,30 statt 1,67 Schüben pro Jahr unter gleicher Vorbehandlungsdauer.

Abb. 2.9 zeigt den Effekt: Die Vorbehandlungspatienten haben sich nach 3,5 Jahren um durchschnittlich zwei EDSS-Punkte verschlechtert, die Mitoxantrongruppe nur um 0,6.

2.6 Wirkung von Mitoxantron in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

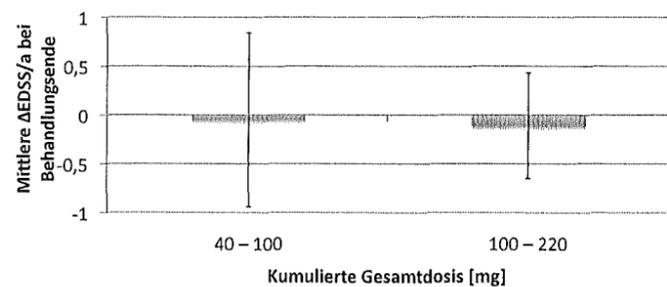


Abbildung 2.11: Gesamtdosis: durchschnittliche Δ EDSS/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

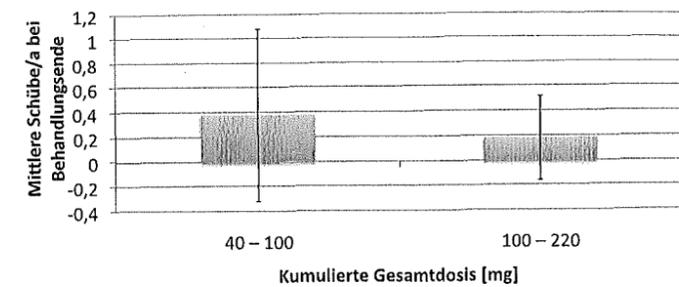


Abbildung 2.12: Gesamtdosis: durchschnittliche Schubrate/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

Nicht von allen Patienten lagen die Gesamtdosen vor: 24 Patienten erhielten kumulativ unter 100 mg Mitoxantron (durchschnittlich 72,5 mg), 35 zwischen 100 und 220 mg (155,2 mg). Die Patienten verbesserten ihre EDSS mit $-0,05$ bzw. $-0,11$ /Jahr über 0,9 bzw. 2,01 Jahre und zeigten eine Schubrate von 0,38 bzw. 0,18/Jahr. Wir stellten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen weder bez. der EDSS-Veränderung pro Jahr ($p=0,8026$ im zweiseitigen Mann-Whitney-Test) noch bez. der jährlichen Schubratenveränderung ($p=0,8337$) fest.

Die Gesamtbefruchtung und die Schubrate scheinen somit von der Gesamtdosis weitgehend unabhängig zu sein (vgl. Abb. 2.11 f., tab. 4.6).

2.7 Wirkung von Mitoxantron in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer vor Therapiebeginn

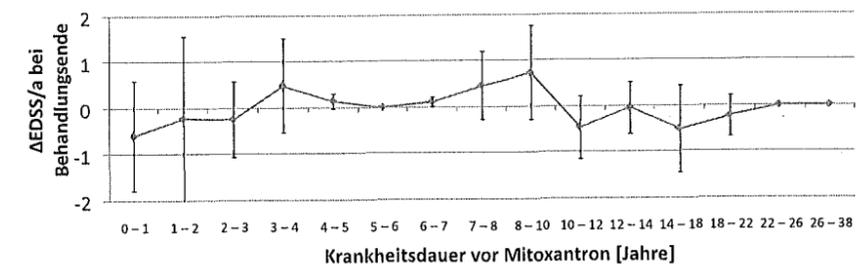


Abbildung 2.13: Krankheitsdauer vor Beginn der Mitoxantron-Behandlung: durchschnittliche Δ EDSS/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

Durchschnittlich litten die Patienten seit 10,2 Jahren vor Behandlungsbeginn mit Mitoxantron unter MS.

Mitoxantron hält den EDSS weitgehend unabhängig von der Krankheitsdauer konstant. In der Graphik scheinen die kurzen Verläufe besonders gut auf das Medikament anzusprechen, und die Patienten, die Mitoxantron schon nach spätestens drei Jahren Krankheitsverlauf erhalten, verbessern sich im Durch-

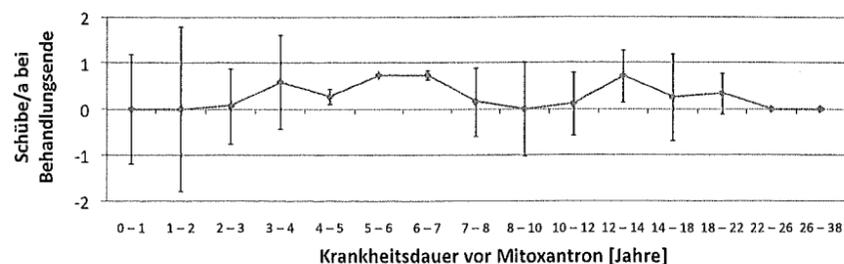


Abbildung 2.14: Krankheitsdauer vor Beginn der Mitoxantron-Behandlung: durchschnittliche Schubrate/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

schnitt. Der Unterschied dieser Gruppe zu allen anderen ist jedoch nicht signifikant ($p=0,4473$ im zweiseitigen Mann-Whitney-Test).

Die Schubrate scheint auf konstant niedrigem Niveau gehalten zu werden, eine Abhängigkeit von der Dauer des Krankheitsverlaufes vor Mitoxantron lässt sich nicht ausmachen. Auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Mitoxantroneinsatz spätestens drei Jahre nach Erstdiagnose der MS und der Restgruppe ($p=0,2846$).

Wie immer fällt das individuell stark unterschiedliche Ansprechen auf das Medikament auf (vgl. Abb. 2.13 f.).

2.8 Vergleich der abgeschlossenen Mitoxantron-Behandlungen mit den noch laufenden

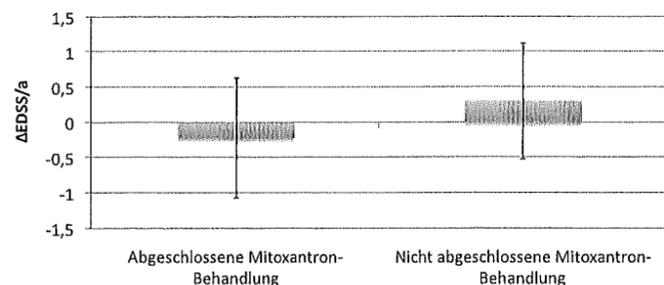


Abbildung 2.15: Vergleich der Wirkung der bereits abgeschlossenen Behandlungen mit den zum Stichtag noch laufenden: gesamte durchschnittliche Δ EDSS/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

22 Patienten standen zum Stichtag noch unter Mitoxantron, 44 hatten die Behandlung schon abgeschlossen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 1,48 Jahre bei den bereits beendeten Therapien und 1,37 bei den noch laufenden, die mittlere kumulative Dosis 130 bzw. 102 mg.

Trotz der zahlenmässig geringen Unterschiede stehen die Patienten mit bereits beendeter Mitoxantron-Therapie insgesamt besser da als die noch aktiven

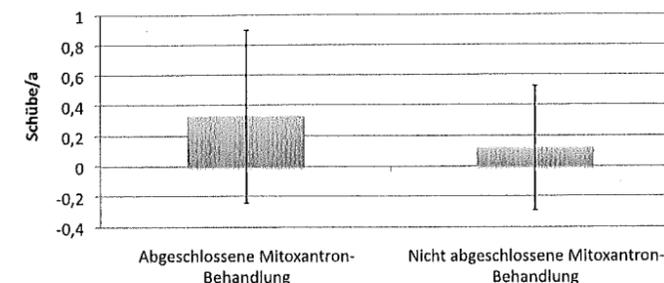


Abbildung 2.16: Vergleich der Wirkung der bereits abgeschlossenen Behandlungen mit den zum Stichtag noch laufenden: gesamte durchschnittliche Schubrate/Jahr (Fehlerbalken = Standardabweichung)

(vgl. Abb. 2.15 f. und Tab. 4.8). Ihr EDSS-Wert ging um durchschnittlich 0,16 zurück, während er unter Behandlung um 0,20 stieg. Umgerechnet auf die Zeit wäre das eine Veränderung von $-0,22$ bzw. $0,30$ /Jahr. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,0989$ im zweiseitigen Mann-Whitney-Test).

Was die Schübe betrifft, kehrt sich das Bild: Im Mittel 0,45 Schübe bei den abgeschlossenen Behandlungen (0,33/Jahr) gegenüber 0,18 (0,12/Jahr). Ein Grund mag sein, dass erstere Gruppe relativ mehr Patienten mit schubförmigem Verlauf beinhaltet (21 RR bzw. PR ggü. 9 RR). Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant mit $p=0,1188$ im gleichen Test.

2.9 MRI

Zur Beurteilung der Wirkung von Mitoxantron auf die Hirnmorphologie im MRI standen uns leider nur wenige Daten zur Verfügung: Von elf Patienten lagen Magnetresonanzaufnahmen des Zustandes vor Beginn (d.h., nach der etwaigen Vorbehandlung) und nach Ende der Mitoxantron-Therapie vor. Wir betrachteten jeweils einen axialen Schnitt unmittelbar oberhalb der Seitenventrikel und durch den Pons. Ausgewertet wurden die Parameter Kontrastanreicherung, Anzahl abgrenzbarer Läsionen bzw. bei Nichtabgrenzbarkeit Quantifizierung der Ausdehnung als «lesion load» in Werten zwischen null und fünf (vgl. Tab. 4.9).

Vor Therapiebeginn hatten je zwei Patienten eine oder zwei kontrastanreichernde, also frische, Läsionen. Nach der Therapie hatte nur noch einer der Patienten mit zwei Läsionen eine, alle anderen waren frei von Kontrastanreicherungen. Der genannte Patient verbesserte seinen EDSS-Wert während der Behandlung um 0,5, die andern blieben konstant.

Vor Mitoxantron zeigten fünf Patienten zwischen drei und über 20 abgrenzbare Läsionen. Dieses Bild war nach Mitoxantron unverändert. Ein Patient präsentierte sogar eine zusätzliche Läsion bei gleichzeitig steigender lesion load (von drei auf vier). Seine EDSS verschlechterte sich um 0,5. Die andern verbesserten sich, blieben konstant oder verschlechterten sich.

Ein ähnliches Bild wirft die lesion load: Sieben Patienten hatten vor Mitoxantron eine lesion load zwischen zwei und fünf. Danach sieht es weitgehend

unverändert aus: Zwei Patienten mit Zunahme um je einen Punkt (von zwei auf drei bzw. drei auf vier) bei Verschlechterung der EDSS um je 0,5 Punkte. Ein Patient verbessert sich von vier auf drei in der lesion load, was keinen Effekt auf seine EDSS hat, die konstant bleibt.

2.10 Nebenwirkungen

Die Mitoxantron-Therapie wurde in der Regel gut bis sehr gut toleriert.

Von den 66 Patienten berichteten 27 über keinerlei Nebenwirkungen, der Rest häufig leichtere Symptome (zehnmal Übelkeit, achtmal Schwächegefühl, zweimal Alterationen des Geschmackssinns, zweimal Schwindel) und Zeichen eines geschwächten Immunsystems (elfmal Leukopenie, sechsmal Harnwegsinfekte (davon eine Urosepsis), einmal Lungenentzündung, zweimal Gastroenteritis, einmal Status febrilis). Die Dosis wurde in der Regel angepasst, bei zwei Patienten wurde die Behandlung ganz abgebrochen. Diese hatten eine Granulozytopenie von 0,8 bzw. 1 G/l und 108 bzw. 60 mg Mitoxantron erhalten.

Sechsmal traten kardiale Nebenwirkungen auf (zweimal (reversible) systolische Dysfunktion, Verschlechterung vorbestehender dilatativer Kardiomyopathie, Arrhythmie, Mitralinsuffizienz, diastolische Dysfunktion). Viermal war dabei die Auswurfraction verringert (vgl. Tab. 4.10). Insgesamt hatten diese Patienten durchschnittlich 136,3 mg erhalten ($\sigma=53,98$; min 80, max 207). Bei zweien musste die Behandlung abgebrochen werden. Die beiden Therapieabbrecher hatten 96 bzw. 200 mg Mitoxantron erhalten und eine auf 45% verringerte Auswurfraction, bzw. eine Verschlechterung der vorbestehenden dilatierenden Kardiomyopathie. Bei einer Patientin wurde die Therapie wegen leicht verringerter kardialer Auswurfraction nach kumulativ 125 mg zeitweise unterbrochen und nach Erholung wiederaufgenommen.

Insgesamt wurde die Mitoxantrontherapie in 15 Fällen abgebrochen. Gründe waren Depressionen (drei Patienten), Granulozytopenie (< 1 G/l; zwei), mangelnde Wirksamkeit (drei), Harnwegsinfekte (zwei), nicht belastungsabhängige zerreissende Brustschmerzen (Verschlechterung vorbestehender Symptomatik), reversible Verringerung der Auswurfraction im Echokardiogramm (45%), Verschlechterung vorbestehender dilatativer Kardiomyopathie, verringerter Allgemeinzustand, Überdross. Die durchschnittliche Gesamtdosis der Therapieabbrecher lag bei 112,77 mg (mindestens 47, maximal 212 mg).

Todesfälle traten unter Mitoxantron nicht auf.

Kapitel 3

Diskussion

Mitoxantron ist eines von fünf von der amerikanischen Food and Drug Administration zugelassenen verlaufsmodifizierenden Medikamente für Multiple Sklerose. Bei den anderen handelt es sich um Interferon- β 1a und b, Glatirameracetat und Natalizumab.

Mitoxantron wird von der amerikanischen National Multiple Sclerosis Society bei einzelnen Patienten mit fortschreitender schubförmiger Erkrankung und sich verschlechternder SPMS—schubförmig oder nicht—empfohlen [18]. Eine Indikation für dieses Medikament besteht insbesondere bei Nichtansprechen auf die anderen verlaufsverändernden Substanzen [19].

Mitoxantron erhält von der American Association of Neurologists nur eine Level-B-Empfehlung bezüglich Schubreduzierung und Verlaufsbeeinflussung. Der Hauptgrund war die geringe Anzahl grosser Studien [20].

Demgegenüber stehen sehr positive Erfahrungen mit der Therapie. In zahlreichen Studien wird Mitoxantron für sehr wirksam befunden sowohl in Bezug auf Senkung der Schubrate als auch bezüglich der Reduzierung des Krankheitsfortschreitens in Form des EDSS-Wertes [1, 2, 3, 21].

Auch unsere Patienten profitierten in der Regel von der Mitoxantronbehandlung. Die Differenz der (durchschnittlich viel geringeren) EDSS-Progression und Schubrate ist im Vergleich zur verlaufsmodifizierenden Vorbehandlung hochsignifikant.

Jüngere Patienten, wenig beeinträchtigte bzw. solche, bei denen die Krankheit erst kürzlich ausgebrochen ist, sprächen besonders gut auf Mitoxantron an [22, 23]. Von unseren sieben Patienten unter 30 Jahren blieben die meisten stabil, drei verbesserten sich hochgerechnet um 0,26 bis 3,26 EDSS-Punkte/Jahr. Einen statistischen Test konnten wir aufgrund der geringen Zahl von nur sieben Patienten unter 30 Jahren jedoch nicht anwenden. Sie hatten mit durchschnittlich 3,4 vor Therapiebeginn einen vergleichsweise geringen EDSS-Wert. Die Therapieversager, also die unter Mitoxantron in der Krankheit fortschreitenden Patienten, hatten hingegen mit einer EDSS von 5,3 einen deutlich höheren Ausgangswert und waren mit durchschnittlich knapp 50 Jahren sehr viel älter.

Trotzdem wird Mitoxantron eher als Reservetherapie bei Versagen der anderen verlaufsverändernden Medikamente empfohlen («escalating strategy»), besteht doch aufgrund der bekannten Kardiotoxizität eine maximal erreichbare Dosis von 140 mg/m² [20]. Wie sieht also das optimale Therapieschema für Mitoxantron aus, um möglichst lange von seinem Effekt profitieren zu können?

Die Studiengruppe um Correale machte hierzu einen interessanten Versuch [24]: Zehn trotz Interferon- β stark fortschreitende RRMS-Patienten erhielten während dreier Monate monatlich 12 mg/m² Mitoxantron und kehrten dann zur ursprünglichen Therapie zurück. Sieben stabilisierten sich in EDSS und Schubrate während des Follow-ups von 15 – 18 Monaten, drei schritten weiter fort. Diese Patienten stabilisierten sich nach einem weiteren Mitoxantronzyklus ebenfalls. Auch die Gruppe um Le Page machte derartige Erfahrungen [22]: 100 Patienten bekamen während sechs Monaten monatlich 20 mg Mitoxantron gefolgt von einer Therapie mit Mitoxantron oder anderen verlaufsverändernden Medikamenten. EDSS und Schubrate blieben während des Follow-ups von fünf Jahren signifikant verbessert. Eine Induktionstherapie mit Mitoxantron scheint also sinnvoll, um die Gesamtdosis gering zu halten und trotzdem eine ausreichende Wirkung zu erzielen. Überhaupt scheint die Wirkung des Medikaments nicht streng von der Dosis abzuhängen, weswegen kaum Unterschied zwischen unseren Gruppen unter und über 100 mg Gesamtdosis oder den Patienten mit abgeschlossener und noch fortlaufender Therapie besteht.

Andere Studien heben den—laut Le Page et al. [22] im Ggs. zu Natalizumab—für Monate bis Jahre nach Therapiestop anhaltenden Effekt hervor [21, 22, 25, 26]. In der Arbeit von Buttinelli et al. [25] schritten sogar weniger Patienten während der Follow-up-Periode (18,4%) in ihrer Krankheit fort als während der Behandlung (30,6%). Das bleibt für unsere sechzehn Therapieversager offen.

Das Geschlecht scheint keinen Einfluss auf das Ansprechen auf Vorbehandlung oder Mitoxantron zu haben (Kap. 2.2).

Auffällig war die sehr grosse Variabilität des Ansprechens zwischen den einzelnen Individuen sowohl im Ansprechen auf die Vorbehandlung als auch unter Mitoxantron, was sich in den generell sehr grossen Standardabweichungen zeigt. Wir machen die bekannte Heterogenität der Krankheit dafür verantwortlich [27, 28].

MRI: Vor Behandlungsbeginn mit Mitoxantron zeigten vier Patienten von elf kontrastanreichernde, also aktive, Läsionen, nach Ende nur noch einer davon.

Bezüglich der Zahl und Grösse der nicht aktiven Läsionen lassen sich die EDSS-Entwicklung und die im MRI erscheinende Befundveränderung unter der Behandlung miteinander nur schlecht in Einklang bringen. Das unterstreicht die Feststellung, dass die Grösse der Läsionen im MRI und die Beeinträchtigung durch die MS nicht miteinander korrelieren [4].

Nebenwirkungen: Die Risiken von Mitoxantron sind bekannt und waren Thema zahlreicher Studien. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen gelten Knochenmarkstoxizität mit Anämie, Thrombopenie und Leukopenie, dadurch bedingte Infektionen sowie Herzmuskelschädigung, akute oder chronische myeloische Leukämie und Fertilitätsprobleme [5, 29]. Leukämien und Fertilitätsprobleme traten bei uns nicht auf.

Die Knochenmarksdepression gilt als die wichtigste dosislimitierende toxische Nebenwirkung von Mitoxantron [5]. Dabei handelt es sich hauptsächlich um eine vorübergehende Granulozytopenie [30]. Bei einer französisch-britischen Studie kam sie regelmässig bei den Mitoxantron-Patienten vor [1]. In unserer Übersicht hatten immerhin 11 Patienten (17%) eine vorübergehende Leukopenie. Damit war sie vor der Übelkeit die Hauptnebenwirkung.

Die Kardiotoxizität von Mitoxantron gilt als dosisabhängig [31, 32] und das Risiko für einen symptomatischen wie asymptomatischen Herzfehler als gering, auch wenn der Einfluss auf die Auswurfraction nicht von der Hand zu wei-

sen ist [33]. So sank die Auswurfraction bei immerhin vier der 194 Patienten der MIMS-Studie zeitweise auf unter 50% [3], während bei anderen wichtigen Studien keinerlei kardiale Nebeneffekte verzeichnet [1, 2]. Bei uns traten häufiger Probleme auf: Sechsmal traten kardiale Nebenwirkungen auf, von denen jedoch mindestens einmal schon eine Kardiopathie vorbestand. Alle Patienten hatten eine kumulative Dosis von mindestens 80 mg erhalten. Einmal musste die Therapie wegen leicht verminderter Auswurfraction unterbrochen werden und konnte nach Erholung wiederaufgenommen werden. Bei zwei Patienten musste die Behandlung ganz abgebrochen werden. Somit war die Kardiotoxizität nach den Depressionen die Hauptabbruchsursache. Die beiden Therapieabbrucher hatten 96 bzw. 200 mg Mitoxantron erhalten und eine nach Abbruch reversible auf 45% verringerte Auswurfraction bzw. eine Verschlechterung einer vorbestehenden dilatativen Kardiomyopathie. Somit halten wir uns im Rahmen der MIMS-Studie.

Die Mechanismen der Kardiotoxizität sind nicht bekannt, man vermutet jedoch freie Radikale [34], Veränderung der β -adrenergen Rezeptoren [35], Lipidperoxidation [36], Alterationen des Ca²⁺-Transports im Sarkolemm [37], Freisetzung von TNF- α und IL-2 [38] und allgemeine Mechanismen von vermehrtem oxydativen Stress [39].

Fazit: Insgesamt erwies sich Mitoxantron bei unseren Patienten als relativ arm an schwerwiegenden Nebenwirkungen und effektiver als das Kollektiv der verlaufsmodulierenden Vorbehandlungen. Mitoxantron sollte früh im Verlauf gegeben werden, um optimale Wirkung zu zeigen. Weitere Studien sind notwendig, um die ideale Behandlungsstrategie zu definieren.

Kapitel 4

Tabellen

Geschlecht ¹	Δ EDSS/Jahr Vorbeh. ²	Δ EDSS/Jahr Mitoxantron ²	Schübe/Jahr Vorbeh. ²	Schübe/Jahr Mitoxantron ²
F (40M/30V)	0,24; $\sigma=0,24$; min/max 0,00/0,91	0,01; $\sigma=0,88$; min/max -2,39/2,62	1,76; $\sigma=1,99$; min/max 0,15/10,50	0,28; $\sigma=0,59$; min/max 0/2,26
M (26M/16V)	0,47; $\sigma=0,46$; min/max 0/1,46	-0,14; $\sigma=0,86$; min/max -3,26/1,55	1,66; $\sigma=1,74$; min/max 0,20/3,79	0,23; $\sigma=0,44$; min/max 0/1,37

Tabelle 4.1: Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit vom Geschlecht — Erklärung: ¹) Anzahl Patienten, V: Vorbehandelte; ²) Mittelwert; σ : Standardabweichung; min/max: minimaler/maximaler Einzelwert

Verlaufsform ¹	Δ EDSS/Jahr Vorbeh. ²	Δ EDSS/Jahr Mitoxantron ²	Schübe/Jahr Vorbeh. ²	Schübe/Jahr Mitoxantron ²
PP (3M/0V)	Fehlt	0,37; Werte: 0;0;1;12	Fehlt	0; $\sigma=0$
PR (3M/2V)	0,13; Werte: 0,09; 0,16	-0,66; Werte: 0;0;-1,98	0,80; Werte: 1,06;0,55	0; $\sigma=0$
RR (28M/8V)	0,33; $\sigma=0,43$; min/max 0/1,46	-0,23; $\sigma=1,07$; min/max -3,26/2,62	2,05; $\sigma=1,65$; min/max 0,24/7,11	0,36; $\sigma=0,67$; min/max 0/2,26
SP (32M/28 V)	0,33; $\sigma=0,32$; min/max 0/1,38	0,13; $\sigma=0,63$; min/max. -1,25/2,31	1,46; $\sigma=2,00$; min/max 0,15/10,50	0,23; $\sigma=0,44$; min/max 0/1,56

Tabelle 4.2: Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit von der Verlaufsform — Erklärung: ¹) Anzahl Patienten, V: Vorbehandelte; ²) Mittelwert; σ : Standardabweichung; min/max: minimaler/maximaler Einzelwert

Altersgruppe ¹	Δ EDSS/Jahr Vorbeh. ²	Δ EDSS/Jahr Mitoxantron ²	Schübe/Jahr Vorbeh. ²	Schübe/Jahr Mitoxantron ²
15 – 20 (17,91) 4M/2V	0,85; $\sigma=0,76$; min/max 0,32/1,39	-0,88; $\sigma=1,59$; min/max -3,26/0	3,59; $\sigma=0,27$; min/max 3,40/3,79	0,26; $\sigma=0,52$; min/max 0/1,03
20 – 30 (24,28) 3M/2V	0,21; $\sigma=0,05$; min/max 0,17/0,25	-0,50; $\sigma=0,86$; min/max -1,49/0	1,43; $\sigma=0,68$; min/max 1,66/2,62	0,46; $\sigma=0,79$; min/max 0/1,37
30 – 40 (36,97) 9M/7V	0,21; $\sigma=0,16$; min/max 0/0,42	-0,12; $\sigma=0,99$; min/max -2,39/1,44	1,57; $\sigma=0,81$; min/max 0,60/3,07	0,37; $\sigma=0,58$; min/max 0/1,62
40 – 50 (44,76) 23M/17V	0,36; $\sigma=0,34$; min/max 0,05/1,46	-0,02; $\sigma=0,87$; min/max -1,47/2,62	2,09; $\sigma=2,42$; min/max 0,20/10,50	0,40; $\sigma=0,70$; min/max 0/2,26
50 – 60 (53,74) 20M/15V	0,38; $\sigma=0,40$; min/max 0/1,38	-0,12; $\sigma=0,75$; min/max -1,98/2,31	1,34; $\sigma=1,73$; min/max 0,24/7,11	0,11; $\sigma=0,25$; min/max 0/0,94
60 – 72 (66,22) 7M/4V	0,05; $\sigma=0,04$; min/max 0,00/0,12	0,14; $\sigma=0,37$; min/max 0/0,98	0,80; $\sigma=0,85$; min/max 0,15/2,00	0,0; $\sigma=0$; min/max 0/0

Tabelle 4.3: Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit vom Alter bei Therapiebeginn mit Mitoxantron — Erklärung: ¹) Altersgruppe [Jahre] (Durchschnittsalter; Anzahl Patienten, V: Vorbehandelte); ²) Mittelwert; σ : Standardabweichung; min/max: minimaler/maximaler Einzelwert

Δt Behandlung ¹	Δ EDSS/Jahr Vorbeh. ²	Δ EDSS/Jahr Mitoxantron ²	Schübe/Jahr Vorbeh. ²	Schübe/Jahr Mitoxantron ²
0 – 1 (0,71/0,61) 7V/25M	0,43; $\sigma=0,50$; min/max 0/1,38	0,04; $\sigma=1,25$; min/max -3,26/2,62	5,24; $\sigma=3,63$; min/max 1,29/10,50	0,32; $\sigma=0,67$; min/max 0/2,26
1 – 2 (1,50/1,59) 4V/31M	1,13; $\sigma=0,34$; min/max 0,78/1,46	-0,17; $\sigma=0,55$; min/max -1,49/1,12	2,53; $\sigma=0,67$; min/max 1,80/3,40	0,22; $\sigma=0,46$; min/max 0/1,56
2 – 3 (2,26/2,62) 4V/5M	0,20; $\sigma=0,08$; min/max 0,15/0,32	0,05; $\sigma=0,16$; min/max -0,17/0,22	2,35; $\sigma=0,97$; min/max 1,66/3,79	0,14; $\sigma=0,19$; min/max 0/0,36
3 – 4 (3,66/3,48) 3V/5M	0,22; $\sigma=0,21$; min/max 0/0,42	0,17; $\sigma=0,20$; min/max 0/0,47	1,67; $\sigma=1,00$; min/max 0,62/2,62	0,30; $\sigma=0,38$; min/max 0/0,94
4 – 5 (4,63) 8V	0,20		0,85	
5 – 6 (5,29) 5V	0,24		1,32	
6 – 7 (6,49) 5V	0,38		1,00	
7 – 8 (7,50) 2V	0,18		0,34	
8 – 9 (8,40) 2V	0,11		1,49	
9 – 10 (9,66) 2V	0,07		0,56	
10 – 11 (10,70) 2V	0,26		0,66	
11 – 12 (11,84) 2V	0,11		1,01	
12,56 (1V)	0,34		0,56	
14,73 (1V)	0,05		1,43	

Tabelle 4.4: Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer. Relative Werte. — Erklärung: ¹) Behandlungsdauer [Jahre], V: Vorbehandelte; ²) Mittelwert; σ : Standardabweichung; min/max: minimaler/maximaler Einzelwert

Δt Behandlung ¹	Δ EDSS Vorbeh. ²	Δ EDSS Mitoxantron ²	Schübe Vorbeh. ²	Schübe Mitoxantron ²
0 - 1 (0,71/0,61) 7V/25M	1,36; $\sigma=0,99$; min/max 0/2,5	0,02; $\sigma=0,59$; min/max -1,50/1,50	5,43; $\sigma=6,21$; min/max 1/19	0,24; $\sigma=0,51$; min/max 0/2,00
1 - 2 (1,50/1,59) 4V/31M	2,38; $\sigma=0,63$; min/max 1,5/3	-0,21; $\sigma=0,82$; min/max -2,5/2	3,75; $\sigma=0,96$; min/max 3/5	0,35; $\sigma=0,71$; min/max 0/2,00
2 - 3 (2,26/2,62) 4V/5M	1,13; $\sigma=0,95$; min/max 0,5/2,5	0,10; $\sigma=0,42$; min/max -0,5/0,5	5,25; $\sigma=1,89$; min/max 4/8	0,40; $\sigma=0,55$; min/max 0/1,00
3 - 4 (3,66/3,48) 3V/5M	2,00; $\sigma=1,8$; min/max 0/3,5	0,60; $\sigma=0,65$; min/max 0/1,5	6,33; $\sigma=4,04$; min/max 2/10	1,00; $\sigma=1,22$; min/max 0/3,00
4 - 5 (4,63) 8V	1,75		4,00	
5 - 6 (5,29) 5V	2,10		7,00	
6 - 7 (6,49) 5V	3,70		6,40	
7 - 8 (7,50) 2V	3,00		2,50	
8 - 9 (8,40) 2V	1,75		12,50	
9 - 10 (9,66) 2V	2,00		5,50	
10 - 11 (10,70) 2V	3,75		7,00	
11 - 12 (11,84) 2V	1,50		12,00	
12,56 (1V)	7,00		7,00	
14,73 (1V)	1,00		21,00	

Tabelle 4.5: Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer. Absolute Werte. — Erklärung: ¹) Behandlungsdauer [Jahre], V: Vorbehandelte; ²) Mittelwert; σ : Standardabweichung; min/max: minimaler/maximaler Einzelwert

Gesamtdosis ¹	Δ EDSS/Jahr	Anz. Schübe/Jahr
40 - 100 (72)	-0,05; $\sigma=0,89$	0,38; $\sigma=0,70$
100 - 220 (155)	-0,11; $\sigma=0,54$	0,18; $\sigma=0,34$

Tabelle 4.6: Wirkung von Mitoxantron in Abhängigkeit von der Gesamtdosis — Erklärung: ¹) [mg] (Mittelwert)

Δt Erkrankung vor M ¹	Δ EDSS/Jahr Vorbehandlung ²	Δ EDSS/Jahr Mitoxantron ²	Schübe/Jahr Vorbehandlung ²	Schübe/Jahr Mitoxantron ²
0 - 1 (0,7) 4P/1V	0	-0,60; $\sigma=1,19$; min/max -2,39/0	0,77; $\sigma=1,53$; min/max 0/3,07	0,0; $\sigma=0$; min/max 0/0
1 - 2 (1,4) 7P/3V	1,18; $\sigma=0,35$; min/max 0,78/1,39	-0,23; $\sigma=1,79$; min/max -3,26/2,31	2,16; $\sigma=1,10$; min/max 1,29/3,40	0,0; $\sigma=0$; min/max 0/0
2 - 3 (2,6) 4P/2V	1,18; $\sigma=0,39$; min/max 0,91/1,46	-0,25; $\sigma=0,82$; min/max -1,47/0,24	2,45; $\sigma=0,22$; min/max 2,30/2,61	0,06; $\sigma=0,12$; min/max 0/0,24
3 - 4 (3,4) 7P/5V	0,38; $\sigma=0,24$; min/max 0,15/0,69	0,48; $\sigma=1,02$; min/max -0,26/2,62	3,77; $\sigma=2,16$; min/max 1,66/7,11	0,59; $\sigma=0,77$; min/max 0/1,75
4 - 5 (4,6) 4P/2V	0,38; $\sigma=0,11$; min/max 0,31/0,46	0,14; $\sigma=0,16$; min/max 0/0,29	5,37; $\sigma=7,26$; min/max 0,24/10,50	0,27; $\sigma=0,32$; min/max 0/0,59
5 - 6 (5,5) 3P/3V	0,03; $\sigma=0,05$; min/max 0/0,09	0; $\sigma=0$; min/max 0/0	0,84; $\sigma=0,73$; min/max 0,24/1,65	0,54; $\sigma=0,93$; min/max 0/1,62
6 - 7 (6,5) 3P/3V	0,36; $\sigma=0,19$; min/max 0,15/0,52	0,11; $\sigma=0,10$; min/max 0/0,18	0,90; $\sigma=0,14$; min/max 0,77/1,04	0,74; $\sigma=0,71$; min/max 0,30/1,56
7 - 8 (7,3) 4P/3V	0,37; $\sigma=0,15$; min/max 0,20/0,28	0,46; $\sigma=0,74$; min/max 0/1,55	1,22; $\sigma=1,59$; min/max 0,20/3,05	0,15; $\sigma=0,30$; min/max 0/0,61
8 - 10 (8,1) 2P/2V	0,40; $\sigma=0,04$; min/max 0,37/0,42	0,72; $\sigma=1,02$; min/max 0/1,44	1,34; $\sigma=0,62$; min/max 0,90/1,78	0,0; $\sigma=0$; min/max 0/0
10 - 12 (10,7) 3P/3V	0,41; $\sigma=0,17$; min/max 0,25/0,58	-0,47; $\sigma=0,68$; min/max -1,25/0	1,85; $\sigma=0,75$; min/max 1,12/2,62	0,11; $\sigma=0,19$; min/max 0/0,33
12 - 14 (12,9) 6P/5V	0,19; $\sigma=0,12$; min/max 0,04/0,37	-0,05; $\sigma=0,56$; min/max -0,97/0,57	1,48; $\sigma=0,87$; min/max 0,60/2,74	0,71; $\sigma=0,90$; min/max 0/2,26
14 - 18 (15,6) 4P/4V	0,15; $\sigma=0,05$; min/max 0,09/0,22	-0,51; $\sigma=0,94$; min/max -1,98/0,31	0,96; $\sigma=0,61$; min/max 0,25/1,72	0,25; $\sigma=0,56$; min/max 0/1,24
18 - 22 (19,7) 6P/6V	0,14; $\sigma=0,11$; min/max 0,03/0,34	-0,23; $\sigma=0,44$; min/max -1,10/0	0,68; $\sigma=0,40$; min/max 0,32/1,43	0,33; $\sigma=0,54$; min/max 0/1,27
22 - 26 (23,7) 4P/3V	0,05; $\sigma=0,04$; min/max 0/0,09	0; $\sigma=0$; min/max 0/0	0,89; $\sigma=0,92$; min/max 0,24/1,54	0,0; $\sigma=0$; min/max 0/0
26 - 38 (31,7) 4P/3V	0,07; $\sigma=0,05$; min/max 0,03/0,12	0; $\sigma=0$; min/max 0/0	0,48; $\sigma=0,46$; min/max 0,15/0,80	0,0; $\sigma=0$; min/max 0/0

Tabelle 4.7: Vergleich Mitoxantron—Vorbehandlung in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer vor Behandlungsbeginn mit Mitoxantron — Erklärung: ¹) Erkrankungsdauer [Jahre], V: Vorbehandelte; ²) Mittelwert; σ : Standardabweichung; min/max: minimaler/maximaler Einzelwert

	Dauer ¹	Dosis ²	Δ EDSS	Δ EDSS/a	Schübe	Schübe/a
Beendet	1,48; $\sigma=0,80$; min/max 0,17/4,13	130; $\sigma=49,00$; min/max 47/220	-0,16; $\sigma=0,78$; min/max -2,5/2	-0,22; $\sigma=0,85$; min/max -3,3/1,4	0,45; $\sigma=0,70$; min/max 0/2	0,33; $\sigma=0,57$; min/max 0/2,26
Nicht beendet	1,37; $\sigma=1,05$; min/max 0,32/3,58	102,19; $\sigma=45,41$; min/max 40/184	0,20; $\sigma=0,55$; min/max -1/1,5	0,30; $\sigma=0,82$; min/max -1/2,6	0,18; $\sigma=0,66$; min/max 0/3	0,12; $\sigma=0,41$; min/max 0/1,75

Tabelle 4.8: Vergleich der Wirkung der bereits abgeschlossenen Mitoxantron-Behandlungen mit den zum Stichtag noch laufenden. — Erklärung: ¹) Durchschnittliche Behandlungsdauer [Jahre]; ²) Gesamtdosis [mg]; a = Jahr; σ : Standardabweichung; min/max: minimaler/maximaler Einzelwert

Vor Mitoxantron			Nach Mitoxantron			Δ EDSS	Sch./a	Δt Beh.
Kontr.	Läsio.	Lesion load	Kontr.	Läsio.	Lesion load			
2	>20		1	>20		-0,5	0,33	3,01
2		5	0		5	0	0	3,16
	7		0	7		0,5	0,51	1,97
		5	0		5	-0,5	0	1,46
		2	0		3	0,5	0	1,72
1	10		0	10		0	1,56	1,28
1		4	0		3	0	0	1,81
	3		0	3		0,5	0,30	3,33
		4	0		4	1	0,24	4,13
	10	3	0	>10	4	0,5	0	0,51
		2			2	0	0	1,79

Tabelle 4.9: Vergleich der MRI-Aufnahmen vor bzw. nach Mitoxantron. Berücksichtigt wurden nur die axialen Schnitte unmittelbar oberhalb der Seitenventrikel und durch den Pons. Berücksichtigung der Anzahl kontrastanreichernder Läsionen («Kontr.»), abgrenzbarer Einzelläsionen («Läsio.») bzw. des Lesion loads bei Nichtabgrenzbarkeit. Berücksichtigung der EDSS-Veränderung und der Schubfrequenz («Sch./a») während der Behandlungszeit (« Δt Beh.»). Pro Zeile je ein Patient.

Nebenwirkung	Anz. Patienten	Behandlungsabbrüche
Keine	27 (41%)	
Leukopenie	11 (17%)	2
Übelkeit	10 (15%)	
Müdigkeit/Schwächegefühl	8 (12%)	1
Harnwegsinfekte	6 (9%)	2
Depressionen	5 (8%)	3
↓ Auswurfraction LV	4 (6%)	2
Geschmacksveränderungen	2 (3%)	
Schwindel	2 (3%)	
Durchfall	2 (3%)	
Haarausfall	1 (2%)	
Brustschmerzen	1 (2%)	1
Pneumonie	1 (2%)	
Arrhythmie	1 (2%)	
Mitralinsuffizienz	1 (2%)	
Koprostase	1 (2%)	
Gastroenteritis	1 (2%)	
Kopfschmerzen	1 (2%)	
Lendenschmerzen	1 (2%)	
Appetitlosigkeit	1 (2%)	

Tabelle 4.10: Nebenwirkungen

Literaturverzeichnis

- [1] Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, Brochet B, Berry I, Rolland Y, Froment JC, Cabanis E, Iba-Zizen MT, Gandon JM, Lai HM, Moseley I, Sabouraud O: Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997, **62**(2):112–118.
- [2] Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, D'Andrea F, Bastianello S, Trojano M, Morino S, Morra VB, Bozzao A, Calo' A, Bernini ML, Gambi D, Prencipe M: Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997, **244**(3):153–159.
- [3] Hartung HP, Gonsette RE, König N, Kwiecinski H, Gusco A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002, **360**(9350):2018–2025.
- [4] Masuhr KF, Neumann M: Multiple Sklerose. In *Duale Reihe Neurologie*, 5 edition, Thieme, Stuttgart 2005:300–309.
- [5] Morrissey SP, Le Page E, Edan G: Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int MS J* 2005, **12**(3):74–87.
- [6] Compston A, Confavreux C: The distribution of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis* 2006, 4:88.
- [7] Steinman L: Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol* 2001, **2**(9):762–764.
- [8] Coustans M, Leray E, Le Page E, Chaperon J, G E: Both relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis are a two-stage disease. *Multiple Sclerosis* 2004, **10** Suppl 2:111.
- [9] Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P: Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003, **126**(Pt 4):770–782.
- [10] Lublin F, Reingold S: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996, **46**(4):907–911.
- [11] Compston A, Lassmann H, McDonald I: The story of multiple sclerosis. In *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4 edition, Churchill Livingstone, London 2006:3.

- [12] Confavreux C, Compston A: Natural history of multiple sclerosis. In *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4 edition, Churchill Livingstone, London 2006:193.
- [13] Serono Inc: Novantrone prescribing information 2006.
- [14] Fidler JM, DeJoy SQ, Gibbons JJJ: Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986, **137**(2):727-732.
- [15] Documed AG: Fachinformation Novantron des Arzneimittel-Kompandiums der Schweiz 2006.
- [16] Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998, **352**(9139):1491-1497.
- [17] Kurtzke JF: Clinical definition for multiple sclerosis treatment trials. *Ann Neurol* 1994, **36** Suppl:S73-9.
- [18] National Multiple Sclerosis Society: Disease Management Consensus Statement. http://ctn.nationalmssociety.org/docs/HOM/consensus_summary.pdf 2007.
- [19] Coyle PK: Evidence-based medicine and clinical trials. *Neurology* 2007, **68**(24 Suppl 4):S3-7.
- [20] Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, Frohman EM, Paty DW: The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003, **61**(10):1332-1338.
- [21] Cocco E, Marchi P, Sardu C, Russo P, Paolillo A, Mascia M, Solla M, Frau J, Loreface L, Massole S, Floris G, Marrosu M: Mitoxantrone treatment in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007, **13**(8):975-980.
- [22] Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, Edan G: Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, **79**:52-56.
- [23] Debouverie M, Vandenberghe N, Morrissey SP, Anxionnat R, Pittion-Vouyovitch S, Vespignani H, Edan G: Predictive parameters of mitoxantrone effectiveness in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004, **10**(4):407-412.
- [24] Correale J, Rush C, Amengual A, Goicochea MT: Mitoxantrone as rescue therapy in worsening relapsing-remitting MS patients receiving IFN-beta. *J Neuroimmunol* 2005, **162**(1-2):173-183.
- [25] Buttinelli C, Clemenzi A, Borriello G, Denaro F, Pozzilli C, Fieschi C: Mitoxantrone treatment in multiple sclerosis: a 5-year clinical and MRI follow-up. *Eur J Neurol* 2007, **14**(11):1281-1287.
- [26] Debouverie M, Taillandier L, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Vespignani H: Clinical follow-up of 304 patients with multiple sclerosis three years after mitoxantrone treatment. *Mult Scler* 2007, **13**(5):626-631.
- [27] Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C: Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001, **7**(3):115-121.
- [28] Bielekova B, Kadom N, Fisher E, Jeffries N, Ohayon J, Richert N, Howard T, Bash CN, Frank JA, Stone L, Martin R, Cutter G, McFarland HF: MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis. *Neurology* 2005, **65**(7):1071-1076.
- [29] Sadiq SA, Rammal M, Sara G: Chronic myeloid leukemia associated with mitoxantrone treatment in a patient with MS. *Mult Scler* 2008, **14**(2):272-273.
- [30] Crossley R: Clinical safety and tolerance of mitoxantrone. *Semin Oncol* 1984, **11** Suppl 1:54-58.
- [31] Dukart G, Barone J: An overview of cardiac episodes following mitoxantrone administration. *Cancer Treat Sym* 1984, **3**:35-41.
- [32] Cohen BA, Mikol DD: Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis: safety considerations. *Neurology* 2004, **63**(12 Suppl 6):S28-32.
- [33] Ghalie RG, Edan G, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP, Gonsette RE, Butine MD, Goodkin DE: Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002, **59**(6):909-913.
- [34] Doroshov JH: Anthracycline antibiotic-stimulated superoxide, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical production by NADH dehydrogenase. *Cancer Res* 1983, **43**(10):4543-4551.
- [35] Robison TW, Giri SN: Effects of chronic administration of doxorubicin on myocardial beta-adrenergic receptors. *Life Sci* 1986, **39**(8):731-736.
- [36] Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC: Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* 1977, **197**(4299):165-167.
- [37] Singal PK, Pierce GN: Adriamycin stimulates low-affinity Ca²⁺ binding and lipid peroxidation but depresses myocardial function. *Am J Physiol* 1986, **250**(3 Pt 2):H419-25.
- [38] Ehrke MJ, Maccubbin D, Ryoyama K, Cohen SA, Mihich E: Correlation between adriamycin-induced augmentation of interleukin 2 production and of cell-mediated cytotoxicity in mice. *Cancer Res* 1986, **46**:54-60.
- [39] Singal PK, Deally CM, Weinberg LE: Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987, **19**(8):817-828.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Strukturformel Mitoxantron, Quelle Wikipedia	6
1.2	Übersicht über die Vorbehandlungen	8
1.3	Übersicht über die Verlaufsformen	9
1.4	iMed 5.0, Bildschirmfoto	10
2.1	Gesamt: Δ EDSS/Jahr unter Mitoxantron	11
2.2	Gesamt: Schubrate unter Mitoxantron	11
2.3	Geschlechtervergleich: Δ EDSS/Jahr	13
2.4	Geschlechtervergleich: Schubrate	13
2.5	Verlaufsformen, Δ EDSS/Jahr	14
2.6	Verlaufsformen, Schubrate	14
2.7	Altersgruppen: Δ EDSS/Jahr	15
2.8	Altersgruppen: Schubrate/Jahr	16
2.9	Behandlungsdauer: Δ EDSS	16
2.10	Behandlungsdauer: Schubrate	17
2.11	Gesamtdosis: Δ EDSS	17
2.12	Gesamtdosis: Schubrate	18
2.13	Krankheitsdauer vor Mitoxantron: Δ EDSS/Jahr	18
2.14	Krankheitsdauer vor Mitoxantron: Schubrate	19
2.15	Abgeschlossene—nicht abgeschlossene Therapien: Δ EDSS/Jahr	19
2.16	Abgeschlossene—nicht abgeschlossene Therapien: Schubrate	20