

Aus der Klinik für Neurologie,
Jüdisches Krankenhaus Berlin
Chefärztin Prof. Dr. med. J. Haas

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effektivität und Nebenwirkungen von Mitoxantron bei
Multipler Sklerose in einer Langzeitbeobachtung über 10 Jahre

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marko Chatzopoulos

aus Heinsberg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Haas
2. Prof. Dr. med. A. Salama
3. Prof. Dr. med. H. Tumani

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 4
a. Pathophysiologie der Multiplen Sklerose und therapeutische Ansätze	
b. Symptome, diagnostische Kriterien und Verlaufsformen	
c. Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten	
i. Interferon-beta und Glatirameracetat	
ii. Natalizumab	
iii. Fingolimod (FTY720)	
iv. Chemotherapeutika	
v. Immunglobuline	
d. Das Medikament Mitoxantron (MX)	
i. Wirkmechanismus und Effektivität	
ii. Nebenwirkungen und Komplikationen	
2. Fragestellungen	S. 21
3. Methodik	S. 23
4. Ergebnisse	S. 28
a. Demographie und Charakteristika (Fragenblock 1)	
b. Entwicklung des EDSS-Wertes in der 1-, 5- und 10-Jahres-Gruppe bezogen auf Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer und Progressionsrate vor MX-Beginn (Fragenblock 2)	
c. Effektivität von MX als Eskalationstherapie bei weniger betroffenen Patienten mit einem EDSS von 0-5,5 über einen Zeitraum von fünf Jahren (Fragenblock 3)	
d. Vortherapien und Folgetherapien nach MX sowie Art und Häufigkeit von Komplikationen (Fragenblock 4)	
e. Krankheitsverlauf und Überlebensraten bei Patienten, die IFN- β nach MX erhalten haben sowie 10-Jahres-Überlebensraten insgesamt (Fragenblock 5)	
5. Diskussion	S. 63
6. Zusammenfassung	S. 75
7. Danksagung	S. 80
8. Literaturverzeichnis	S. 81

1. Einleitung

a. Pathophysiologie der Multiplen Sklerose und therapeutische Ansätze

Eine Vielzahl von beschriebenen Immunabnormalitäten belegen mittlerweile ohne Zweifel, dass das Immunsystem eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Multiplen Sklerose (MS) darstellt. Die MS ist eine chronisch entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der es bei genetischer Prädisposition zu einem Versagen der Immuntoleranz kommt¹. Obwohl die Ätiologie der Erkrankung letztlich noch nicht geklärt ist, scheinen schon früh zu Beginn der Erkrankung immunologische Prozesse², Umwelteinflüsse³, die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe und genetische Faktoren im Sinne einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung die Entwicklung einer MS zu begünstigen. Bezüglich der Ätiologie der MS sind somit gewisse Umwelteinflüsse als Risikofaktoren zu sehen, die eine Autoimmunantwort in genetisch prädispositionierten Individuen auslösen können⁴. Das Erkrankungsrisiko ist auf der nördlichen Halbkugel signifikant erhöht, zum Äquator hin fällt die Prävalenz ab, um dann in südlicher Richtung auf Höhe Australiens und Neuseelands erneut hohe Prävalenzzahlen zu erreichen⁵. Neben diesem sogenannten Nord-Süd-Gefälle belegen Migrationsstudien die Hypothese, dass Umweltfaktoren für die spätere Manifestation der MS entscheidend sein können: Einwanderer, die aus einer Region hoher MS-Prävalenz stammen, erkranken in einem Land mit geringem Risiko häufiger als Einheimische.

Bei der MS kommt es zu einer Immunreaktion gegen körpereigene Zellen im peripheren Lymphsystem, die eine Aktivierung von antigen-spezifischen T-Zellen zur Folge hat^{6,7}. Diese Aktivierung erfolgt über Antigen-präsentierende Zellen, wie zum Beispiel Makrophagen, auf deren Zellmembran das spezifische Antigen über MHC Klasse I- und Klasse II-Moleküle präsentiert wird⁸, so dass es über einen T-Zell-Rezeptor von den antigen-spezifischen T-Zellen erkannt wird.

Neben der Aktivierung einer T-Zelle durch die Interaktion Antigen-präsentierende Zelle, MHC-Komplex und T-Zell-Rezeptor ist eine weitere ausschlaggebende Komponente zur T-Zell-Aktivierung bekannt, nämlich das Zusammenspiel von Interleukin(IL)-2 und dem Rezeptor CD25⁸. Erst durch erfolgreiche Interaktion dieser beiden Komponenten kann die T-Zelle aktiviert werden. Monoklonale Antikörper, die einen IL-2-Rezeptor-Antagonisten darstellen und somit die IL-2-Signalübertragung für die T-Zell-Aktivierung blockieren, bieten exakt an dieser Schnittstelle einen therapeutischen Ansatz.

In der weiteren Kaskade der Immunreaktion passieren die aktivierten T-Zellen die Blut-Hirn-Schranke und werden ihrerseits durch spezifische Antigene auf Mikroglia und dendritischen Zellen erneut aktiviert. Nach der Reaktivierung im ZNS werden Zytokine und proinflammatorisch wirkende Mediatoren gebildet⁹. Durch Sekretion von Interferon- γ oder IL-2 werden Makrophagen, T-Zellen und B-Zellen wiederum aktiviert, die letztlich die Myelinscheide attackieren und schädigen. Hier sind als Botenstoffe für diesen Vorgang vor allem Tumornekrose-Faktor(TNF)- α , Sauerstoffradikale und Stickstoffmonoxid zu nennen^{10,11}. Aktivierte CD4-positive Th1-Zellen führen zu einer Entzündungsreaktion im ZNS und erhöhen die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke¹². Parallel können CD8-positive T- Zellen ihrerseits das Parenchym infiltrieren und auf diesem Wege direkt Neurone und Oligodendrozyten schädigen¹³. Die Hemmung der transendothelialen T-Zell-Migration durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS stellt einen weiteren wichtigen Ansatzpunkt für medikamentöse Therapiemöglichkeiten der MS dar.

Bis vor kurzem wurde die MS als eine primär T-Zell-vermittelte Krankheit angesehen¹⁴.

Neben den T-Zellen sind allerdings auch B-Zellen, die zu Plasmazellen differenzieren, in der Lage die Myelinscheide anzugreifen¹⁵. Einerseits bilden Plasmazellen IgG-Antikörper, die an den Oberflächen von Neuronen und Oligodendrozyten binden und so die Komplementkaskade auslösen und schließlich mit Hilfe des Membrane-Attack-Complex die Myelinscheide angreifen. Andererseits ist auch eine Antikörper-induzierte Phagozytose durch aktivierte Makrophagen möglich. Durch Plasmazellen aktivierte Makrophagen schädigen Oligodendrozyten und Axons¹⁶. Neben dieser letztlich T-Zell-abhängigen Rolle scheinen B-Zellen möglicherweise eine zentralere Rolle in der Immunpathogenese der MS zu spielen. Aktivierte B-Zellen können als Antigen-präsentierende Zelle für T-Zellen fungieren und produzieren ihrerseits stimulierende Moleküle, die die Differenzierung der T-Zelle zu Th1- oder Th2-Zellen beeinflussen¹⁷. Ebenso produzieren B-Zellen Makrophagen-aktivierende Zytokine, wie z.B. IL-6, IL-10 und TNF- α .

MS-Erkrankte haben in der Regel normwertige zirkulierende B- und Plasmazellen, wohingegen die Zahl der B-Zellen im ZNS erhöht ist. Als B-Zellen wurden insbesondere memory-Zellen und Plasmablasten in der zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) nachgewiesen. Über den gesamten Verlauf der MS persistieren Plasmablasten in der CSF und deren Zellzahl korrelieren mit intrathekalen IgG-Synthese und mit im MRT nachgewiesenen aktiven Parenchymentzündungen¹⁸.

Die Rolle der B-Zellen stützen wirksame Therapien wie z.B. die Plasmapherese¹⁹ oder die Therapie mit Rituximab, einem genetisch hergestellten monoklonalen Antikörper gegen CD20.

CD 20 ist ein Antigen, das für die Differenzierung und Regulation des Aktivierungsprozesses des Zellzyklus zuständig ist²⁰. Es kommt zu einer Verminderung der CD20-positiven B-Zellen. T-Zellen werden nicht direkt beeinflusst. Rituximab bewirkt eine Reduktion einerseits der entzündlichen Aktivität in der cerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) und andererseits der klinischen Krankheitsaktivität bei Patienten mit schubförmig remittierender MS²¹.

Zur Pathologie der ZNS-Läsionen bei MS-Erkrankten ist eine eindeutig immunvermittelte Reaktion beschrieben, die durch in das Hirnparenchym eingedrungene aktivierte T-Zellen und deren lokale Reaktivierung durch Mikroglia und Makrophagen charakterisiert ist. Es kommt zu einer Entzündungsreaktion mit Ansammlung unspezifischer Immunzellen.

Bezüglich der Hirnläsionen ist dennoch bemerkenswert, dass nicht alle Läsionen immunvermittelt entstanden zu sein scheinen. Es besteht die Auffassung, dass die Inflammation auch eine sekundäre Antwort auf einen primär degenerativen Stimulus im ZNS sein kann.

Zusammenfassend sind derzeit insgesamt vier Mechanismen identifiziert, die wesentlich zur Demyelinisierung führen²²:

- Muster I: T-Zell- und Makrophagen-vermittelte Demyelinisierung
- Muster II: Antikörper-vermittelte Demyelinisierung durch Aktivierung der Komplementkaskade
- Muster III: Distale Oligodendrogliepathie und Oligodendrozyten-Apoptose
- Muster IV: Primäre Oligodendrozyten-Degeneration²³.

Während Muster I und II eine primär autoimmun-getriggerte Entzündungsreaktion darstellen, zeichnet sich Muster III und IV durch einen primären Schaden der Oligodendrogliazellen aus, der sekundär eine Inflammation hervorruft. Somit ist die Demyelinisierung und die Axonschädigung als Ergebnis verschiedener pathologischer Mechanismen zu sehen, die wiederum unterschiedliche Ansatzpunkte für medikamentöse Therapien bieten.

b. Symptome, diagnostische Kriterien und Verlaufsformen

Die MS ist eine chronische, behindernde Erkrankung, die in der Regel im Alter zwischen 20 und 50 Jahren diagnostiziert wird und bei der Frauen doppelt- bis viermal so häufig betroffen sind als

Männer^{24,25}. Angaben über die Prävalenz der Erkrankung belaufen sich auf etwa 2,5 Millionen Erkrankte weltweit^{26,27}.

Die **Symptome** der Erkrankung sind direkte Folge und Konsequenzen der oben beschriebenen pathophysiologischen Prozesse. Sowohl die Demyelinisierung aufgrund einer inflammatorischen Reaktion als auch die Axondegeneration resultieren in mitunter verschiedenen klinischen Beschwerdekomplexen, die parallel gleichzeitig oder zeitversetzt auftreten.

Die Charakteristika dieser Erkrankung sind die Variabilität und Mannigfaltigkeit der Symptome, sowohl bezogen auf die Art und das zeitliche Erscheinungsbild. Die MS beinhaltet eine bemerkenswerte Breite der klinischen Beschwerden, was die Schwere und Frequenz der Schübe angeht. Ebenso zeigen das Ausmaß, der Beginn und die Entwicklung einer Behinderung ein hohes Maß an Variabilität.

Obwohl der zeitliche Ablauf und die Art der Symptome sich schwer einschätzen oder antizipieren lassen, gibt es dennoch einige charakteristische klinische Beschwerdebilder, die die hinsichtlich der Demyelinisierung bevorzugte Schädigung der weißen Hirnsubstanz widerspiegeln. So werden am häufigsten Sensibilitätsstörungen, Paresen, Spastik, zerebelläre Symptome oder ein Visusverlust durch eine Optikusneuritis beobachtet²⁸. Ebenso können seltener Miktionsstörungen oder psychische Symptome wie Fatigue oder Depressionen diagnostiziert werden. Die bevorzugt auftretenden Symptome einer ersten Manifestation der MS sind vor allem die o.g. Sensibilitätsstörungen, wie z.B. Parästhesien oder Hypästhesien, gefolgt von Paresen und visuellen Symptomen wie z.B. die Optikusneuritis²⁹.

Es gibt weitere sehr charakteristische klinische Bilder für diese Erkrankung. So können das positive Zeichen nach Lhermitte, die bilaterale internukleäre Ophthalmoplegie (INO) oder die Charcot-Trias (Nystagmus, skandierende Sprache und Intentionstremor) hochsuggestive Hinweise auf das Vorliegen einer MS sein.

Die **Diagnose** der MS ist an sich eine klinische Diagnose, da sie auf einem kontinuierlich anhaltenden Krankheitsprozess mit Dissemination in Zeit und Raum fußt³⁰.

Ein erstes Auftreten neurologischer Symptome, das ein Hinweis auf das Vorliegen einer MS sein könnte, nennt man „klinisch isoliertes Syndrom“ (CIS). Hier sollten länger als 24 Stunden anhaltende, objektivierbare Abnormalitäten in der neurologischen Untersuchung vorhanden sein. Als Beispiele für typische Symptome sind eine - in der Regel einseitige und schmerzhaft - Optikusneuritis, Hirnstammsyndrome mit begleitendem isolierten Hirnnervenausfall oder INO, partielle motorische oder sensible Defizite oder eine transverse Myelitis zu nennen³¹. Falls sich

das klinisch isolierte Syndrom streng monofokal darstellt, sollte eine cMRT eine Dissemination in Raum zur Diagnosestellung eines CIS nachweisen. Dieser Aspekt, also der Nachweis der räumlichen Dissemination, kann auch z.B. durch ein pathologisches VEP erfolgen, sofern die klinischen Beschwerden nicht das visuelle System betreffen.

Der pathologische Mechanismus, der die Entwicklung vom monophasischen CIS hin zu einem multifokalen Schädigungsmuster der MS begünstigt, ist noch nicht vollständig geklärt. Langzeitstudien belegen aber die Hypothese, dass das Risiko von Patienten mit einem CIS, eine MS zu entwickeln, mit dem Ausmaß der Schädigung der weißen Hirnsubstanz korreliert³². Das Ausmaß der Schädigung kann durch die cMRT mit Nachweis von klinisch stummen und somit unbemerkten Läsionen evaluiert werden. In der Langzeitstudie von Fisniku³³ entwickelten 82% der Patienten mit einer abnormalen cMRT eine definitive MS während nur 21% der Patienten mit einer normalen cMRT eine MS entwickelten. Dieser Sachverhalt belegt, dass die bei Auftreten des CIS durchgeführte MRT als sehr geeignet anzusehen ist, um die weiterführende Krankheitsaktivität einzuschätzen.

Um zu beurteilen, welche Wahrscheinlichkeit ein Patient mit CIS hat, im weiteren Verlauf an einer MS zu erkranken, benötigt man ein standardisiertes Verfahren und standardisierte Kriterien, um eine möglichst frühe, aber dennoch sichere und akkurate Diagnose einer MS zu stellen. Hier werden die McDonalds Kriterien in der revidierten Form von 2005 zu Hilfe gezogen³⁴. Die Kriterien stützen sich insgesamt in erster Linie vorwiegend auf die klinisch-neurologischen und anamnestisch erhobenen Befunde, allerdings betont die revidierte Fassung die Wichtigkeit von Zusatzuntersuchungen. Entsprechend den McDonalds Kriterien ist die Diagnose einer MS nur mit Hilfe von klinischen Symptomen möglich, sofern zwei oder mehr Schübe mit Läsionen an mindestens zwei objektivierbaren, unterschiedlichen Stellen im ZNS aufgetreten sind. Oftmals erfüllen Patienten in frühen Krankheitsphasen diese Kriterien nicht.

Zusatzuntersuchungen, wie z.B. die cMRT mit Kontrastmittelgabe, die Liquordiagnostik und die elektrophysiologische Testung mittels evozierten Potentialen stellen allerdings unterstützende paraklinische Methoden dar, die zum Nachweis herangezogen werden können, dass die Erkrankung an mehr als einem Zeitpunkt nachzuweisen war und dass sie mehr als eine bestimmte Stelle im ZNS betrifft³⁵.

Letztlich bleibt die Diagnose der MS primär eine klinische Diagnose, und gerade deshalb müssen bei Auftreten von neurologischen Symptomen bei jungen Erwachsenen dennoch stets Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Insbesondere andere multifokal auftretende Erkrankungen, wie die cerebrale Vaskulitis oder der systemische Lupus erythematodes, sollten als mögliche Diagnosen in Betracht gezogen werden. Ebenso kann es bei einer HIV-Infektion,

einer Borreliose oder der Neurosarkoidose zu einer Affektion des ZNS kommen, und daher sollten diese Erkrankungen gegebenenfalls vor Diagnosestellung einer MS ausgeschlossen werden³⁶.

Die **Verlaufsformen** der MS zeigen eine sehr hohe Variabilität mit sehr unterschiedlicher Anzahl, Schwere, Dauer und Frequenz der Schübe.

Ein Schub ist definiert als ein objektivierbares, neu aufgetretenes und klinisch einwandfrei feststellbares neurologisches Defizit oder ein deutlich verschlechtertes Defizit, das über 24 Stunden anhält und das frühestens 30 Tage nach einem voran gegangenen Schub auftritt³⁷. Ein bestehender Infekt oder eine erhöhte Körpertemperatur dürfen nicht vorliegen, sonst wird das Ereignis als „Pseudoschub“ deklariert.

Ähnlich wie die diagnostischen Kriterien hauptsächlich durch das klinische Bild geprägt werden, werden die vier Subtypen der MS vornehmlich durch den klinischen Verlauf charakterisiert.

Die schubförmig-remittierende-Form (relapsing remitting form, RRMS) entwickeln etwa 85% aller MS-Patienten. Sie zeichnet sich durch eindeutig definierbare Schübe aus, die Tage bis Wochen anhalten können, um dann in Phasen der Remission ohne nennenswerte klinische Zeichen einer Krankheitsaktivität überzugehen³⁸. Die Schübe können entweder komplett oder inkomplett ausheilen. RRMS-Patienten können durchaus im Verlauf schwere Behinderungen entwickeln, da sich durch jede einzelne inkomplette Remission der Grad der Behinderung im schubfreien Intervall stufenartig erhöhen kann. Diese Entwicklung der RRMS darf nicht verwechselt werden mit der kontinuierlichen Verschlechterung im Rahmen der unten noch zu erläuternden primär progredienten Form der MS.

Nachdem mit der Zeit einige Schübe inkomplett, also mit persistierenden Symptomen ausgeheilt sind, akkumulieren diese Symptome kontinuierlich und etwa 70-80% der RRMS-Patienten gehen somit in die zweite Form, der sekundär progredienten Form (secondary progressive form, SPMS), über³⁹. Die SPMS ist als Verlaufsform zu bezeichnen, bei der auf mindestens einen Schub eine kontinuierliche Progression hinsichtlich einer schleichenden klinischen Verschlechterung der Symptome folgt. Die Phase der Progression kann, muss aber nicht, durch intermittierende Schübe begleitet sein. Die SPMS kann durchaus als Langzeit-Outcome der RRMS zu sehen sein, da die meisten der sekundär progredienten Patienten initial eine schubförmig-remittierende Form der Erkrankung aufwiesen. Dies wird auch durch den Sachverhalt verdeutlicht, dass 90% der RRMS Patienten nach 25 Jahren eine SPMS haben⁴⁰.

Etwa 15% der MS-Patienten weisen die primär progrediente Form (primary progressive form, PPMS) auf⁴¹. Gekennzeichnet durch eine von Beginn an langsam schleichende Progression der Behinderungen und Symptome ohne wesentliche Exazerbationen oder Remissionen weisen PPMS-Patienten häufig eine progressive Myelopathie oder zunehmende zerebelläre Dysfunktionen auf. Da diese Form der MS mitunter schwierig zu erkennen und diagnostizieren ist, ist es umso wichtiger, strikt die McDonalds Kriterien zu gebrauchen, um Fehldiagnosen zu vermeiden. Eine Progression der Erkrankung über mindestens ein Jahr wird gefordert, zudem mindestens zwei der folgenden Aspekte: eine positive cMRT (neun T2 Läsionen oder mehr als vier T2 Läsionen mit zusätzlich pathologischem VEP), eine positive spinale MRT (zwei fokale Läsionen) und eine positive Liquordiagnostik⁴².

Eine Minderheit der Patienten weist die insgesamt Seltenste der vier Formen der MS auf, die progredient schubförmige MS (progressive relapsing form, PRMS). Diese Patienten haben einen von Beginn der Erkrankung an kontinuierlich progressiven Verlauf, weisen aber im Gegensatz zu den PPMS-Patienten akute, aufgesetzte Schübe auf. Diese Schübe sind charakterisiert durch nur partielle oder gar fehlende Remission. Per definitionem haben alle PRMS-Patienten zu Beginn eine PPMS, die aber bei Eintreten von Exazerbationen in die PRMS übergeht⁴³.

Der langfristige klinische Verlauf in Bezug auf den Grad der Behinderung und das Ausmaß der Symptome ist ausgesprochen variabel, auch innerhalb der einzelnen Untergruppen⁴⁴. Ein tendenziell schlechteres Outcome kann für das männliche Geschlecht, für vermehrte Schübe in den ersten zwei Jahren der Erkrankung, kurze Phase zwischen erstem und zweitem Schub und hohe T2 Läsionslast auf der initial durchgeführten MRT prognostiziert werden^{45,46}.

Die Faktoren, welche MS-Verlaufsform vorliegt, die Prognose, das Schubrisiko, das Risiko der Progression und die weitere Lebensplanung sollten in Zusammenschau gegen das mögliche Benefit und Risiko einer medikamentösen Basistherapie abgewogen werden.

c. Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Aufgrund der weit verbreiteten Anwendung der 2005 revidierten McDonalds Kriterien zur Diagnosesicherung der MS werden die Vorzüge dieser Kriterien hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Praktikabilität zunehmend wertgeschätzt. Vor Beginn einer immunmodulatorischen Therapie ist es notwendig, zu determinieren, bei welchen Patienten ein CIS eine frühe Form der MS darstellt. Ebenso sollten die Differentialdiagnosen beachtet und

folglich andere Erkrankungen, die ähnliche Symptome wie die einer MS aufweisen können, ausgeschlossen werden.

Eine frühe immunmodulatorische Therapie ist bereits bei Patienten mit einem CIS in Erwägung zu ziehen, wenn ein hohes Risiko besteht, eine definitive MS zu entwickeln. Der Nachweis subklinischer Krankheitsaktivität im Sinne einer positiven cMRT oder das Persistieren schwerer Symptome eines Schubes trotz einer Cortisonpulstherapie können die Indikation zur medikamentösen Therapie unterstützen⁴⁷.

i) Interferon β (IFN- β)

Mit Betaseron[®] (Interferon β -1cb) wurde 1993 in den USA das erste Medikament zur immunmodulatorischen Therapie der MS durch die FDA (US Food and Drug Administration) zugelassen. Das Glykoprotein IFN- β kann als ein Zytokin angesehen werden, das unter anderem von Fibroblasten produziert wird und antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Effekte besitzt. Insbesondere kommt es unter IFN- β zu einer Reduktion der T-Zell-Proliferation, der T-Zell-Migration in das ZNS und der Antigenpräsentation. Weiterhin hat IFN- β unterschiedlichen Einfluss auf Zytokine, so dass proinflammatorische Zytokine wie z.B. IL12 vermindert und antiinflammatorische Zytokine wie z.B. IL 4 oder IL 10 vermehrt gebildet werden.

Interferon β ist derzeit in vier unterschiedlichen Formen zur Behandlung der RRMS erhältlich:

- IFN- β -1b s.c. 250 μ g jeden 2. Tag (Betaferon[®])
- IFN- β -1a i.m. 30 μ g einmal pro Woche (Avonex[®])
- IFN- β -1a s.c. 22 μ g oder 44 μ g drei Mal pro Woche (Rebif[®])
- IFN- β -1b s.c. 250 μ g jeden 2. Tag (Extavia[®])

Patienten unter IFN- β -1b zeigten in Studien eine signifikant reduzierte Schubrate, eine reduzierte Intensität der Schübe und weniger Abnormalitäten in der cMRT^{48,49,50}.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter allen IFN- β -Präparaten waren grippeähnliche Symptome (Myalgie, Fieber, Schüttelfrost), Begleitreaktionen auf die Injektion (Schmerzen, Rötung, Schwellung), Depressionen und erhöhte Leberwerte.

Beide Formen der Interferone, IFN- β -1a und -1b, sind indiziert und zugelassen für die medikamentöse Therapie der RRMS. Bezüglich der SPMS zeigen Studien unterschiedliche Ergebnisse. Insgesamt scheint es, dass die Interferone die Schubrate auch bei SPMS-Patienten reduzieren, die Progression allerdings dennoch nicht positiv beeinflussen^{51,52}.

Es ist bekannt, dass IFN- β die Bildung von neutralisierenden Antikörpern („neutralizing antibodies“, NAB) induziert und diese in einer signifikanten Anzahl der Patienten nachzuweisen sind. In der Regel können diese Antikörper nach drei bis 18 Monaten nach Beginn der IFN- β -Therapie auftreten⁵³. Die Bioaktivität von IFN- β wird durch hohe NAB-Titer (>150 TRU/ml, Tentime Reduction Unit) herabgesetzt. Dies hat einen wesentlichen Einfluss auf das klinische Outcome und kann eine Verschlechterung des MRT zur Folge haben⁵⁴. IFN- β -1a scheint weniger immunogen zu sein.

Bezüglich der Bedeutung der NAB-Testung und vor allem der Konsequenzen besteht international eine Kontroverse. Die EFNS (European Federation of Neurological Societies) empfiehlt NAB-Testungen nach zwölf und 24 Monaten unter IFN- β -Therapie und Beendigung der Therapie im Falle von erhöhten Titern bei wiederholter Kontrolltestung⁵⁵.

Glatirameracetat (GA, Copaxone[®]) ist ein synthetisches Polypeptid bestehend aus L-Glutamat, L-Lysin, L-Tyrosin und L-Alanin. Ebenso wie bei den Interferonen ist der exakte Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt. GA scheint die T-Zell-Aktivierung zu modulieren und induziert die Produktion von TNF- α und IFN- γ ⁵⁶.

Insgesamt reduziert GA die Schubrate und das Auftreten MS-typischer Läsionen in der MRT bei RRMS-Patienten^{57,58}. Der Benefit schien bei Patienten mit niedrigem EDSS (0-2) größer zu sein. Generell wird GA gut vertragen. Reaktionen auf die Injektion im Sinne von Rötung, Schwellung, schmerzhaftes Injektionsstelle oder Ödembildung treten gelegentlich auf. In 10-15% der Fälle kann ein Postinjektionssyndrom mit Brustschmerzen, Palpitationen oder Dyspnoe auftreten.

Grippeähnliche Beschwerden oder Depressionen, wie unter IFN-Therapie, sind nicht beschrieben.

GA hat keinen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung bei PPMS-Patienten⁵⁹.

ii) Natalizumab

Natalizumab (Tysabri[®]) ist der erste zugelassene monoklonale Antikörper gegen α 4-Integrin (Very late activation antigen-4, VLA-4), einem Adhäsionsmolekül, das zusammen mit Zytokinen die Transmission von autoaggressiven T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke reguliert. α 4-Integrin ist als Oberflächenmolekül auf allen Leukozyten mit Ausnahme der Neutrophilen vorhanden. Natalizumab blockiert die Interaktion von VLA-4 mit dem auf den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke vorkommenden „vascular cell adhesion molecule-1“ (VCAM-1) und kontrolliert so die Migration der Leukozyten in das ZNS.

Natalizumab ist zur Therapie der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) und in den USA zusätzlich zur Therapie des moderat bis schwer verlaufenden Morbus Crohn zugelassen. Bis Dezember 2010 wurden weltweit mehr als 78800 Patienten behandelt⁶⁰.

Zwei große Phase III Studien (AFFIRM und SENTINEL) belegten die Wirksamkeit des Präparates^{61,62}.

Die häufigsten Begleiterscheinungen waren Kopfschmerzen, Fatigue, Arthralgien und leichte allergische Reaktionen. Schwere Hypersensitivitätsreaktionen sind selten gewesen (0,8%)⁶³.

Ein geringer Anteil der Patienten, die Natalizumab erhalten, entwickeln Antikörper, zum Teil auch persistent. Das Vorhandensein von Antikörpern ging einher mit dem Auftreten von infusionsbedingten Symptomen und einer Reduktion der Wirksamkeit. Persistieren die Antikörper über einen längeren Zeitraum, so kommt es nahezu zu einem Wirkungsverlust⁶⁴. Eine Antikörper-Testung unter Natalizumab-Therapie ist demzufolge gerechtfertigt und sollte etwa alle 3 Monate durchgeführt werden. Bei Vorliegen von persistierenden Antikörpern sollte die Medikation mit Natalizumab beendet werden.

Die Natalizumab-Therapie ist mit einem erhöhten Risiko assoziiert, eine PML zu entwickeln. Die PML ist eine opportunistische Infektion des Gehirns als Folge einer Exposition mit dem JC-Virus (JCV).

Die Inzidenz wurde aufgrund klinischer Daten auf einen Fall pro 1000 Patienten unter Natalizumab geschätzt⁶⁵.

Durch Fokussierung auf die Therapiedauer mit Natalizumab und die bereits erhaltenen immunsuppressiven Vortherapien lässt sich das PML-Risiko bei MS-Patienten quantifizieren. Ebenso scheint sich das PML-Risiko durch Bestimmung des JCV-Antikörperstatus stratifizieren zu lassen. Das PML-Risiko ist bei Patienten mit allen drei Risikofaktoren, also >2 Jahre bestehende Natalizumab-Therapie, vorangegangene Immunsuppressiva-Einnahme und positiver JCV-Status am höchsten⁶⁶.

iii) Fingolimod (FTY720)

Fingolimod (Gilenya[®]) ist das erste oral verfügbare Medikament, das von der FDA im September 2010 für die Behandlung der RRMS zugelassen wurde.

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat₁(S1P₁) Rezeptor Antagonist. Der aktive Metabolit Fingolimod-Phosphat bindet an den S1P₁-Rezeptor, der sich vor allem auf Oligodendrozyten befindet und bewirkt so die Internalisierung dieses Rezeptors. Folglich befinden sich weniger

Rezeptoren an der Zelloberfläche. Die Lymphozyten benötigen allerdings diesen Rezeptor zur Migration aus den sekundär lymphatischen Organen in den Blutkreislauf. Es kommt zu einem Absinken der Lymphozytenzahl im peripheren Blut und damit zur immunsuppressiven Wirkung von Fingolimod⁶⁷.

Des Weiteren scheint die S1P₁-Modulation die Astrogliose direkt zu reduzieren und die Angiogenese während der Phase der Inflammation zu inhibieren.

Die Ergebnisse der Phase II und III Studien lieferten einen deutlichen Beweis der Wirksamkeit von Fingolimod in der Therapie der RRMS: in der Dosierung mit 0,5mg Fingolimod kam es zu einer 52%igen Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber i.m. IFN-β⁶⁸ bzw. zu einer 54%igen Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu Plazebothherapie⁶⁹.

An Nebenwirkungen traten vor allem vermehrte Sinusitiden, Cephalgien, Schwindel, Diarrhoen sowie erhöhte Leberwerte auf. Ein Makulaödem trat bei beiden Studien insgesamt in 13 Fällen auf, allerdings nur in zwei Fällen davon unter der niedrigeren Dosis mit 0,5mg Fingolimod. Transiente Bradykardien, vor allem zu Beginn der Therapie, und die Entwicklung einer milden Hypertonie, treten aufgrund des zusätzlichen Vorkommens der S1P₁-Rezeptoren im Herzen auf. Vor allem durch das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen und schweren Infektionen (Herpes zoster und Enterocolitis) unter Fingolimod ist ein striktes, kontinuierliches Monitoring der Patienten notwendig.

iv) Chemotherapeutika

Etwa 65% der Patienten, die im Rahmen einer sogenannten „first-line“-Therapie mit IFN-β oder GA behandelt werden, respondieren nicht zufriedenstellend auf diese Therapie, da sie bereits in den ersten beiden Jahren der Behandlung einen Schub haben. Dies belegen diverse Studien der Phase III^{70,71}, wie zum Beispiel die PRISMS study group 1998. Es gibt in diesem Fall für Patienten einige Behandlungsoptionen. Carrá et al. konnten 2008 beispielsweise zeigen, dass immerhin 56-73% der Patienten nach Wechsel von IFN-β zu GA oder andersrum aufgrund von Nebenwirkungen oder Wirkungslosigkeit über drei Jahre schubfrei geblieben sind⁷².

Im Falle eines Therapieversagens mit den oben erwähnten first-line Medikamenten und somit der drohenden Progression der MS und/oder der Persistenz der Krankheitsaktivität müssen wirksamere Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden. Eine dieser Optionen ist beispielsweise ein Wechsel zu Natalizumab oder Fingolimod. Ebenso kann, als finale Möglichkeit, eine Therapie mit einem Chemotherapeutikum in Erwägung gezogen werden.

Es gibt einige Chemotherapeutika zur Behandlung der MS, deren Einsatz trotz jahrzehntelanger klinischer Erfahrung und einer Fülle von vorhandener Literatur immer noch kontrovers diskutiert wird. Diese sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden. Das einzige durch die FDA zugelassene Chemotherapeutikum zur Therapie der MS ist Mitoxantron, das im Kapitel d. ausführlich besprochen wird.

Azathioprin (AZA) ist ein Purinanalogon, das im Organismus sehr schnell in seine zytotoxischen Metabolite 6-Mercaptopurin und Thioinosinsäure umgewandelt wird. Es wirkt durch Beeinflussung von Aktivierung, Differenzierung und Proliferation sowohl von B- als auch von T-Zellen⁷³.

In Deutschland lizenziert zur MS-Therapie besitzt Azathioprin in den USA allerdings keine Zulassung.

Eine Cochrane Meta-Analyse aus dem Jahr 2007, bei der systematisch die Wirksamkeit von AZA in der MS-Therapie durch Reevaluierung von insgesamt fünf randomisierten, plazebokontrollierten Studien mit einer Gesamtzahl von 698 Patienten beobachtet wurde, konnte einen statistisch signifikanten Benefit bei behandelten Patienten konstatieren⁷⁴. AZA reduzierte sowohl die Schubrate als auch die Behinderungsprogression.

Als mögliche Nebenwirkungen sind unter AZA gastrointestinale Beschwerden, eine Knochenmarkssuppression und eine Lebertoxizität zu nennen, die allerdings durch aufmerksames Monitoring und Dosisanpassung durchaus angemessen zu managen sind. Das Nebenwirkungsprofil von AZA scheint insgesamt günstiger zu sein als das der übrigen Chemotherapeutika, wie z.B. Mitoxantron oder Cyclophosphamid.

Cyclophosphamid (CYC) gehört zu den Stickstoff-Senfgas-Verbindungen, dessen aktive Metabolite als Zytostatikum den Zelltod proliferierender Zellen hervorruft. Es kommt im Organismus zu einer DNA-Proteinvernetzung und zu Strangbrüchen der DNA-Stränge⁷⁵.

Die einzigen beiden prospektiven, plazebokontrollierten und randomisierten Studien mit CYC als Monotherapie zeigten letztlich keinen Benefit^{76,77}. Es ist allerdings zu erwähnen, dass an diesen beiden Studien mit je 170 und 40 Patienten ein hoher Anteil Patienten, die eine späte SPMS und eine PPMS hatten, teilgenommen haben.

In Anbetracht anderer Studienergebnisse scheint hingegen eine Eskalationstherapie bei vornehmlich jungen Patienten mit Betonung der aktiven, entzündlichen Komponente der Erkrankung wirksam⁷⁸.

Bezüglich der Nebenwirkungen bei CYC sind vor allem eine Alopezie, Übelkeit und Erbrechen sowie Amenorrhoe und Infektionen zu nennen. CYC ist teratogen und karcinogen wird mit der hämorrhagischen Cystitis und der Entwicklung eines Blasenkarzinoms in Verbindung gebracht.

Methotrexat inhibiert als Folsäure-Antagonist reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase. Das Enzym ist notwendig zur Synthese von Purinen und folglich auch zur DNA-Synthese.

In einigen frühen MS-Studien mit Methotrexat in den achtziger und neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts liessen sich zwar eine diskrete Minderung der Schubrate und ein gewisser Benefit im Sinne einer signifikant verminderten Verschlechterung darstellen⁷⁹, in Anbetracht der teils erheblichen Nebenwirkungen wie Leberfibrose, Nierenversagen, interstitielle Pneumonie oder einer gastrointestinalen Hämorrhagie ist die Bedeutung von Methotrexat in der MS-Therapie aber limitiert.

Ciclosporin ist als Calcineurin-Inhibitor ein starkes Immunsuppressivum. Calcineurin ist ein Enzym, das durch Dephosphorylierung eines genregulierenden Proteins die Ausschüttung immunstimulierender Stoffe wie z.B. IL2 fördert und somit eine vermehrte T-Zell-Proliferation stattfinden kann. Durch Ciclosporin wird dieser Prozess unterbunden.

In der größten Studie mit Ciclosporin beobachtete man bei Patienten mit chronisch progredientem Verlauf (SPMS oder PPMS) einen signifikanten Unterschiedes im mittleren EDSS nach zwei Jahren⁸⁰.

Auch bei Ciclosporin gibt es einige nicht unbeträchtliche Nebenwirkungen wie z.B. die Nephrotoxizität oder die Neigung zur Entwicklung eines Bluthochdruckes. Diese relativieren den insgesamt überschaubaren Behandlungserfolg aus den bislang vorliegenden Studien.

v) Immunglobuline

Intravenös verabreichte Immunglobuline (IVIG) stellen eine sogenannte „second-line“-Therapie der RRMS dar, d.h. sie werden angewendet, wenn IFN- β - oder GA-Therapien aufgrund von Nebenwirkungen nicht toleriert werden oder wenn es ein Versagen der zugelassenen Basistherapien gegeben hat. Insbesondere im Falle einer Schwangerschaft, wo IFN- β oder GA beispielsweise nicht empfohlen sind, wird IVIG große Bedeutung beigemessen⁸¹. Die Exazerbationsrate war nach der Entbindung signifikant erniedrigt, wenn in den ersten drei Tagen nach Entbindung über drei Tage 60g IVIG verabreicht wurde.

Eine große Studie belegte zudem die Reduktion der Schubrate unter IVIG⁸².

d. Das Medikament Mitoxantron (MX)

Das Zytostatikum Mitoxantron wurde in den 1970er Jahren entwickelt und wurde in der Folge erfolgreich zur Behandlung von fortgeschrittenen Mammakarzinomen, akuten myeloischen Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphomen und metastasierten Prostatakarzinomen eingesetzt. Seit 2000 ist es in den USA von der FDA und seit 2002 auch in Deutschland für die Behandlung bei MS zugelassen.

i) Wirkmechanismus und Effektivität

MX ist ein unabhängig vom Zellzyklus zytotoxisch wirkender Stoff, der durch Interkalation mit DNA-Quervernetzungen und Strangabbrüche der DNA induziert und gleichzeitig durch eine Hemmung von Topoisomerase II die Reparatur beschädigter DNA hemmt. In Vitro kommt es durch MX einerseits zu einer reduzierten Proliferation von B-Zellen, T-Zellen und Makrophagen und andererseits zu einer eingeschränkten Antigenpräsentation sowie einer reduzierten IFN γ -, TNF α - und IL-2-Sekretion⁸³. Da es ein sehr kleines Molekül ist, passiert es die Blut-Hirn-Schranke rasch.

Es wird eingesetzt bei RRMS mit rascher Progredienz, SPMS und PRMS⁸⁴.

Insgesamt gibt es vier wichtige randomisierte Studien, die die Effektivität von MX entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Corticosteroiden belegen.

Auf Basis einer dieser Studien, der MIMS (Mitoxantrone in Multiple Sclerosis) – Studie, erfolgte im Jahre 2000 die Zulassung von MX durch die FDA für RRMS, SPMS und PRMS⁸⁵. Die Anzahl der rekrutierten Patienten betrug 194 und es wurden Patienten mit schwerer RRMS und SPMS eingeschlossen. Es wurden zwei Dosen von MX (5mg/m² und 12mg/m²) gegen Placebo verglichen, die über zwei Jahre hinweg alle 3 Monate intravenös appliziert wurden. Als primärer Endpunkt galt eine Kombination aus fünf Parametern: mittlere Änderung des EDSS, Ambulationsindex, eine standardisierte neurologische Stuserhebung, die Dauer bis zum ersten behandelten MS-Schub und die Anzahl der behandlungsbedürftigen Schübe.

Die Gruppe der mit hochdosiertem MX (12mg/m²) behandelten Patienten lieferten in jedem einzelnen Endpunkt einen signifikant überlegenen Wert⁸⁶.

Eine weitere randomisierte und plazebokontrollierte Studie wurde bis 1997 in Italien durchgeführt. Insgesamt 51 Patienten mit schwerer RRMS wurden über ein Jahr monatlich mit 8mg/m² MX behandelt⁸⁷. Auch in dieser Studie wurden die Endpunkte erfolgreich erreicht, so dass die mit MX behandelten Patienten eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate und

einen verbesserten EDSS aufwiesen. Des Weiteren konnte unter MX eine Besserung oder Stabilisierung der cMRT im Sinne von einer deutlichen Reduktion neuer Läsionen erzielt werden⁸⁸.

Die beiden restlichen der oben erwähnten randomisierten Studien haben einerseits eine Kombination aus 20mg MX und 1g Methylprednisolon gegen 1g Methylprednisolon als Monotherapie und andererseits MX alleine gegen Methylprednisolon verglichen^{89,90}. Auch hier zeigte sich jeweils ein Benefit in allen Bereichen (jährliche Schubrate, EDSS-Verlauf, MRT-Läsionen) bei den Patientengruppen, die MX erhalten haben.

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse scheint MX durchaus eine moderate Reduktion der Behinderungsprogression, der jährlichen Schubrate und der MS-assoziierten MRT-Läsionen bei Patienten mit schwerer RRMS, SPMS und PRMS erreichen zu können. Dennoch ist MX in der klinischen Praxis nur als „second-line“ Therapie oder als „Eskalationstherapie“ anzusehen. Generell ist es Patienten vorbehalten, die auf eine Immunmodulation mit IFN- β oder GA nicht oder nur unzureichend angesprochen haben. Zur Sicherstellung der Effektivität von MX bei diesen drei MS-Gruppen ist nach Analyse aller bisher veröffentlichten Daten der Aspekt wichtig, dass klinische Daten oder Daten aus der cerebralen Bildgebung die Verschlechterung der MS auf einen zugrunde liegenden akuten entzündlichen Prozess zurückführen⁹¹. MX zeigte keinen wesentlichen Effekt bei PPMS- oder SPMS-Patienten, wo neurodegenerative Prozesse ohne Zeichen einer floriden entzündlichen Reaktion vorliegen. In diesem Fall wären die Risiken einer MX-Therapie, die im folgenden Abschnitt erläutert werden, erheblich größer als das zu erwartende Benefit einer Behandlung mit MX.

Neben der Indikation als Eskalationstherapie ist in kürzlich erschienenen Publikationen noch eine weitere Möglichkeit untersucht worden, wie MX in der Behandlung der MS eingesetzt werden kann, nämlich als „Induktionstherapie“⁹². Hier wird MX nur über einen kurzen, wenige Monate dauernden Zeitraum verabreicht, quasi als Vorbereitung für eine folgende Basistherapie mit IFN- β oder GA. Relativ kleine Studien haben gezeigt, dass eine Induktionstherapie mit MX für sechs Monate gefolgt von einer Therapie mit IFN- β oder GA möglicherweise eine überlegene Kontrolle der Erkrankungsaktivität hinsichtlich Schubrate und MRT-Läsionen gegenüber einer Monotherapie mit IFN- β oder GA hat^{93,94}. Zudem existiert hierbei natürlich der Vorteil, dass es für den Patienten nur eine limitierte MX-Exposition gibt.

Die rationale Überlegung, MX in den frühen Phasen der Erkrankung und bei Patienten mit prognostisch ungünstigem Verlauf rasch als Induktion einzusetzen, ist, sowohl bei bestehender ausgeprägter entzündlicher Aktivität unverzüglich zu handeln als auch den größeren immunsuppressiven Effekt von MX in der frühen Phase der Erkrankung, auszunutzen.

Die kumulative Gesamtdosis von insgesamt 96-140mg/m² sollte aufgrund der zyto- und kardiotoxischen Nebenwirkungen nicht überschritten werden. Eine Infusion sollte mindestens 30 Minuten dauern und in drei-monatlichen Abständen (jeweils 12mg/m²) verabreicht werden.

ii) Nebenwirkungen und Komplikationen

Unter MX kann es sowohl auf kurze als auch auf lange Sicht zu einigen Nebenwirkungen kommen, die die langfristige Gabe limitieren.

Zu den früh nach der Infusion auftretenden, meist nur vorübergehend anhaltenden Begleiterscheinungen zählen vor allem Übelkeit und Erbrechen (62%), Alopezie (47%) und eine erhöhte Infektbereitschaft, vor allem Harnwegsinfekte (25%) und Infekte des Respirationstraktes (35%). Zudem kann es zu einem leichten Anstieg der Leberenzyme und zu einer passageren Leuko- und Thrombozytopenie kommen. MX kann bei weiblichen Patienten eine Amenorrhoe verursachen (26%) sowie zu Infertilität und persistierender Amenorrhoe führen⁹⁵.

Die während und nach der Infusion am häufigsten auftretende Nebenwirkung, Übelkeit und Erbrechen, kann mit Gabe von Antiemetika sehr gut behandelt werden bzw. eine prophylaktische Gabe von Antiemetika kann das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung deutlich verringern.

Zu den gravierenden Nebenwirkungen, die mittel- bis langfristig entstehen können, zählen einerseits die Entwicklung einer therapieinduzierten Leukämie und andererseits die potentielle Kardiotoxizität des Medikamentes⁹⁶.

Die **Kardiotoxizität** ist bereits in der Krebsbehandlung mit MX beobachtet worden. Die Schädigung des Herzens ist dosisabhängig und somit proportional zur kumulativen Gesamtdosis. Daher wurde auch die o.g. kumulative Maximaldosis festgelegt.

Bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen ist das Risiko der Kardiotoxizität erhöht⁹⁷.

Regelmäßige ärztliche Untersuchungen und Diagnostik zur Überwachung der Herzfunktion (Auskultation, EKG) sind vor und bei Einleitung der Therapie und im gesamten Therapieverlauf erforderlich. Darüber hinaus sind mindestens jährliche Kontrollen bzgl. der Herzfunktion bis fünf Jahre nach Beendigung der MX-Therapie empfohlen. Insbesondere die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sollte durch eine transthorakale Echokardiografie vor jeder Gabe MX und in der Zeit nach MX überwacht werden.

Vor der ersten MX-Infusion sollte die LVEF >50% sein. Falls es in den folgenden Kontrollen zu einer mehrfach gemessenen Reduktion der LVEF um mehr als 10% vom Ausgangswert kommt oder die LVEF unter 50% fallen sollte, sollte die Behandlung unterbrochen werden⁹⁸.

Neben der Kardiotoxizität ist unter MX die Entwicklung einer **therapieassoziierten akuten myeloischen Leukämie (AML)** besonders gefürchtet. In den letzten Jahren ist das geschätzte Risiko, unter oder nach MX an einer Leukämie zu erkranken, stetig gestiegen. Erste Einschätzungen der Inzidenz von therapieassoziiierter AML lagen 2002 bei 0,07%⁹⁹. 2009 wurde die Inzidenz bereits auf 0,3% beziffert¹⁰⁰, ehe Martinelli et al. 2009 in einer retrospektiven Studie mit 2.231 Patienten, die mindestens eine MX-Infusion erhalten haben und die sich mindestens ein Jahr lang in der klinischen Nachsorge befanden, eine Inzidenz von 0,74% (entspricht einem Patienten unter 135 behandelten Patienten) deklariert haben¹⁰¹. Dieses Ergebnis geht nahezu mit dem Ergebnis eines Reviews der American Academy of Neurology von 2010 konform, wo eine therapieassoziierte AML bei einem unter 123 Patienten auftrat¹⁰².

Eine erst im Januar 2011 kürzlich publizierte prospektive Studie aus Frankreich, in der 802 Patienten über einen Zeitraum von fünf Jahren nach MX-Therapie beobachtet wurden, lieferte allerdings erneut eine niedrigere Inzidenzrate von 0,25% bezüglich des Auftretens einer AML¹⁰³. Letztlich scheint es schwierig, aufgrund der großen Abweichungen der bisher geschätzten Inzidenzraten eine exakte Inzidenz für die Entstehung einer AML unter MX anzugeben. Dies liegt unter anderem einerseits an den mit deutlich unterschiedlichen Patientenzahlen durchgeführten Studien und andererseits an den hinsichtlich Dosierung von MX und Abständen der einzelnen Zyklen heterogenen Behandlungsschemata.

Interessanterweise wurde 2009 eine charakteristische chromosomale Translokation, t (16; 21), identifiziert, die nach einer MX-Behandlung auftreten und möglicherweise zur Entwicklung einer therapieassoziierten AML führen kann¹⁰⁴. Falls sich solche Ergebnisse rekapitulieren und validieren lassen, könnten möglicherweise nützliche klinische Tests und Hilfsmittel geschaffen werden, um eine Art individuelle Risikostratifizierung für den Einsatz von MX bei MS-Patienten zu etablieren.

Diese Angaben zu den möglichen Risiken und Nebenwirkungen bei einer Therapie mit MX sollten höchste Beachtung erhalten, sowohl von Arzt als auch Patient. Beide Parteien sollten sich insbesondere der potentiellen langfristigen Begleiterkrankungen bewusst sein. Eine Abwägung der möglichen Komplikationen gegen den zu erwartenden Benefit bei jedem einzelnen MS-Patienten sowie eine sorgfältige Evaluation aller möglichen medikamentösen Alternativen sollten akkurat erfolgen.

2. Fragestellungen

In dieser Arbeit wurden die demographischen Daten von 406 Patienten erhoben, die nach der Durchführung eines in der Regel zweijährigen MX-Zyklus über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nach letzter MX-Gabe beobachtet und untersucht wurden. Zu diesen demographischen Daten gehören u.a. das Geschlecht, die Krankheitsdauer bis zum Start der MX-Therapie sowie das Alter, der EDSS-Wert und die Zuordnung einer der vier Verlaufsformen der MS jeweils zu Beginn der MX-Therapie. Anhand dieser allgemeinepidemiologischen Daten sollen folgende Fragen behandelt werden:

Fragenblock 1:

- Wie sieht bei MX-erhaltenden Patienten die geschlechtliche Verteilung, das Durchschnittsalter und die durchschnittliche Krankheitsdauer bei Therapiebeginn in den unterschiedlichen Verlaufsformen der MS aus?
- Hat sich das Durchschnittsalter bei Beginn der MX-Therapie verändert?
- Wie oft und warum kam es zu einer vorzeitigen Beendigung der Therapie?

Durch kontinuierliche Dokumentation des EDSS-Wertes in den Kontrolluntersuchungen nicht nur während, sondern auch vor allem nach Ende der MX-Therapie, konnte die weitere klinische Entwicklung der Patienten bzw. der Behinderungsgrad in der Langzeitentwicklung nach MX festgestellt werden. Mit Hilfe dieser Daten wurden folgende Fragen wiederum beleuchtet:

Fragenblock 2:

- Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede im EDSS Wert nach ein, fünf und zehn Jahren? Profitieren eher Männer oder Frauen von einer MX-Therapie?
- Wie verändert sich der EDSS Wert in unterschiedlichen Altersgruppen? Profitieren jüngere Patienten mehr von einer MX-Therapie?
- Wie stellt sich die Entwicklung des EDSS-Wertes nach ein, fünf und zehn Jahren bei Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsdauer bei Start mit MX dar? Haben Patienten mit einer kürzeren Erkrankungsdauer einen größeren Benefit von der Therapie?
- Wie ist der EDSS-Verlauf nach ein, fünf und zehn Jahren bei Patienten mit einer hohen Progressionsrate vor MX im Vergleich zu Patienten mit niedriger Progressionsrate?

Fragenblock 3:

- Wie ist die Effektivität von MX als Eskalationstherapie bei weniger betroffenen Patienten mit einem EDSS von 0-5,5 über einen Zeitraum von fünf Jahren? Haben männliche Patienten mit höherem Lebensalter und längerer Krankheitsdauer ein höheres Risiko für eine Krankheitsprogression und die Entwicklung einer einschränkenden Behinderung?

Schließlich wurden die gegebenenfalls durchgeführten Vortherapien und Folgetherapien nach MX betrachtet sowie sämtliche Komplikationen während und nach der MX-Therapie dokumentiert. Folgende Fragestellungen ergaben sich:

Fragenblock 4:

- Gibt es Unterschiede in der EDSS-Entwicklung bei Azathioprin-vorbehandelten Patienten?
- Was sind die häufigsten Komplikationen unter oder nach MX-Therapie?
- Wie hoch ist die Inzidenzrate einer therapieassoziierten AML und von kardiotoxischen Nebenwirkungen?
- Gibt es Prädiktoren für die Entwicklung einer Komplikation?
- Wie ist die zahlenmäßige Verteilung unterschiedlicher erfolgreich etablierter Folgetherapien?

Anhand der Todesursache und des Zeitpunkt des Todes konnten die Überlebensraten ermittelt werden. Mit einem Vergleich der Entwicklung des EDSS-Wertes und der Sterberate bei einerseits Patienten mit einer Interferon- β -Folgetherapie im Anschluss an die MX-Therapie und andererseits Patienten ohne jegliche Folgetherapie nach MX wurde untersucht, ob es eine Korrelation mit höherer Überlebenswahrscheinlichkeit in einer der beiden Patientengruppen gibt. So konnten folgende Fragen beantwortet werden:

Fragenblock 5:

- Haben Patienten, die IFN- β nach MX erhalten haben, einen signifikant stabileren EDSS-Verlauf nach fünf und zehn Jahren?
- Haben Patienten mit Interferon- β -Folgetherapie nach MX eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten ohne Folgetherapie nach MX?
- Wie hoch ist die Sterberate innerhalb eines Zeitraumes von zehn Jahren bei Patienten, die MX erhalten haben?

3. Material und Methodik

Es erfolgte eine retrospektive Analyse aller vorliegenden Daten unseres MS-Zentrums aus dem Zeitraum 01.01.1990 bis 01.01.2011. Insgesamt wurden in unserer Datenbank 4879 Patienten mit der Diagnose einer Multiplen Sklerose erfasst, die regelmäßig in unserer Klinik untersucht, beraten und behandelt wurden. Die Diagnosestellung der MS erfolgte anhand der McDonalds Kriterien, zunächst in der Fassung von 2001 und später in der überarbeiteten Fassung von 2005³⁴. In der Zeitspanne von 1990 bis 2001 erfolgte die Diagnosestellung mit Hilfe der zu dieser Zeit gebräuchlichen Poser-Kriterien von 1983²⁸.

Im oben genannten Zeitraum sind 406 Patienten Gegenstand dieser Arbeit, die einen kompletten zwei-jährigen Zyklus von MX erhalten haben oder im Falle von Nebenwirkungen oder Komplikationen einen verkürzten Zyklus aufwiesen, in jedem Falle aber über mindestens ein Jahr nach Beendigung der Therapie Kontrolluntersuchungen erhalten haben.

In der Mehrzahl der Fälle waren diese Patienten bereits zuvor in Behandlung und Betreuung in unserer Klinik. Ebenso erfolgte allerdings auch eine weiterführende Behandlung einiger Patienten durch unsere Klinik nach Einweisung aus dem ambulanten Bereich, nach Übernahme aus peripheren Kliniken, nach Wohnortwechsel oder nach Wunsch des Patienten. In jedem Fall erhielt jeder Patient im ersten Kontakt einen **Aufnahmestatus nach standardisiertem Protokoll**.

Hier wurden zunächst die Basisdaten (Alter, Geschlecht) sowie die Eigen- und Familienanamnese erfasst. Sofern der Patient nicht bereits mit Beginn der Erkrankung in unserer Klinik betreut wurde und somit der Zeitpunkt der ersten Symptome eindeutig zu identifizieren war, erfolgte anamnestisch und nach Durchsicht der ärztlichen Vorberichte die Dokumentation des Zeitpunktes der ersten Symptome, der bereits durchgemachten Schübe, gegebenenfalls mit begleitender Schubtherapie und der bereits erhaltenen Basistherapien.

In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden MRT-Aufnahmen in unserer angegliederten radiologischen Klinik und diagnostische Lumbalpunktionen in unserer Klinik selbständig durchgeführt, gesichtet, ausgewertet und dokumentiert. Falls auswärtige radiologische Aufnahmen oder Liquorbefunde existierten, wurden diese gesichtet, bewertet und schriftlich erfasst.

So konnte bei jedem Patienten die Diagnose einer MS eindeutig gestellt oder - bei Zuweisung des Patienten - verifiziert und dokumentiert werden.

Sämtliche Patienten erhielten bei Erstkontakt eine ausführliche neurologische Untersuchung und es wurde die Objektivierung des Behinderungsgrades durch Festlegung des EDSS-Wertes durchgeführt. Zudem erfolgte die Zuordnung der Verlaufsform der MS in eine der vier oben beschriebenen Subtypen RRMS, SPMS, PPMS oder PRMS.

Je nach Art der Basistherapie, der Schwere und des Verlaufs der MS, wurden die Patienten in der Regel mindestens halbjährlich neurologisch untersucht und hinsichtlich bestehender Basistherapien, Schubsymptomen und Änderung der Begleitmedikation und -erkrankungen anamnestiziert.

Aus den bislang beschriebenen vorliegenden Daten zum Erstkontakt und zum Status vor MX-Therapie wurden folgende Parameter dieser Arbeit extrahiert:

Geschlecht, MS-Form bei Start mit MX sowie Art und Anzahl der Vortherapien.

Falls nach ausführlicher Aufklärung des Patienten und Erörterung der medikamentösen Alternativen eine definitive Entscheidung zugunsten einer medikamentösen Eskalationstherapie mit MX getroffen wurde, so erfolgte die Behandlung des Patienten nach festgelegtem Protokoll. Zunächst wurden folgende Voruntersuchungen durchgeführt, um die Eignung des Patienten für MX zu kontrollieren und/oder gegebenenfalls Kontraindikationen auszuschließen: orientierende internistische Untersuchung, neurologische Untersuchung mit Dokumentation des EDSS unmittelbar bei Start mit MX, Laborkontrolle (Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, Leber- und Nierenwerte und Elektrolythaushalt), Röntgen-Thorax, Sonographie des Abdomens, EKG und transthorakale Echokardiographie (TTE). Weiblichen Patienten wurden therapiebegleitende gynäkologische Kontrolluntersuchungen angeraten.

Sofern keine Kontraindikationen bestanden und der Patient einer MX-Therapie zustimmte, erfolgte die **erste Gabe von MX** im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthaltes.

Die Applikation von MX erfolgte streng nach Protokoll, basierend auf der Art der Verabreichung in der MIMS-Studie⁸⁵: eine intravenös verabreichte Dosis MX von $12\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche über mindestens 30 Minuten Infusionsdauer mit zusätzlicher Gabe von einem Antiemetikum (Granisetron 2mg zu Beginn, zum Ende und vier Stunden nach Ende der Infusion) und einer niedermolekularen Thromboseprophylaxe. Die MX-Infusion wurde in der Regel über einen Zeitraum von zwei Jahren drei-monatlich wiederholt, so dass insgesamt acht MX-Gaben erfolgten mit einer resultierenden maximalen kumulativen Gesamtdosis von $96\text{mg}/\text{m}^2$.

10-14 Tage nach jeder MX-Infusion wurde entweder ambulant oder in unserer Klinik ein Differentialblutbild mit Bestimmung des Leukozytennadirs zur Evaluierung der Dosis der Therapie durchgeführt.

Bei jeder MX-Infusion wurde ein orientierender internistischer Befund erhoben und eine neurologische Untersuchung mit Bestimmung des EDSS-Wertes sowie ein EKG und eine Laborkontrolle mit oben beschriebenen Werten durchgeführt. Mindestens halbjährlich erfolgte eine kardiologische Kontrolle mittels TTE.

Bei Nichtansprechen der Therapie oder Auftreten von Nebenwirkungen oder Komplikationen wurde die MX-Therapie vorzeitig beendet.

Folgende Parameter dieser Arbeit entstanden aus den in diesem 2.Abschnitt beschriebenen Daten zur Erstgabe von MX und Begleitung während der Therapie bis zur letzten Gabe MX:

Startjahr von MX, Alter in Jahren bei Start der MX-Therapie, Krankheitsdauer in Monaten (Zeitspanne von Manifestation der ersten Symptome bis Start der MX-Applikation), EDSS vor der ersten und bei der letzten MX-Gabe, Progressionsrate vor MX, erhaltene Gesamtdosis MX in mg/m² KOF, Erfassung eines vorzeitigen Endes der MX-Therapie, Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen (insbesondere kardiotoxische Komplikationen, allergische Reaktionen und Infektionen).

Ist die Entscheidung zur **Beendigung der Therapie mit MX** gefallen, so beginnt die Phase der **Nachkontrolle**. Hier wurden die Patienten mindestens einmal jährlich, in der Regel halbjährlich in unserer Klinik vorstellig. Es fanden eine neurologische Untersuchung mit Bestimmung des EDSS-Wertes, ein EKG, eine TTE und eine Laborkontrolle (Differentialblutbild, Elektrolytbestimmung, Leber- und Nierenwerte) statt. Mit Ausnahme der neurologischen Stuserhebung erfolgten die Begleituntersuchungen zum geringen Teil auch ambulant mit anschließender Sichtung und Beurteilung der Befunde. Außerdem wurde gegebenenfalls die nach MX bestehende Basistherapie evaluiert.

EKG, TTE und Laborkontrollen dienten hauptsächlich der Identifizierung möglicher Langzeitnebenwirkungen wie insbesondere dem Auftreten einer therapieassoziierten AML oder Folgeerkrankungen kardiotoxischer Genese.

Im Falle des Eintretens des Todes wurden das Datum des Sterbezeitpunktes sowie die Todesursache dokumentiert.

Die Informationen aus diesem letzten Abschnitt spiegeln sich in folgenden Parametern der Arbeit wider:

EDSS ein Jahr nach MX, zwei Jahre nach MX, fünf Jahre nach MX und zehn Jahre nach MX, Beobachtungszeit in Monaten nach Beendigung der MX-Therapie, Folgetherapien, Komplikationen (insbesondere unerwünschte Langzeitnebenwirkungen wie AML, Kardiotoxizität, Entstehung von Neoplasien), Zahl der Verstorbenen.

In besonderen Einzelfällen erfolgte die Nachbeobachtung zusätzlich durch Kontaktierung des betreuenden Hausarztes und/oder Neurologen und telefonischer Befragung des Patienten.

Vor allem zur Evaluierung hinsichtlich des Auftretens von Langzeitschäden und zur Identifizierung von Sterbefällen wurden diese Befragungen genutzt.

Die Befragung der betreuenden Ärzte im ambulanten Rahmen erfolgte ebenso nach Standardprotokoll: Frage nach dem letzten erhobenen EDSS-Wert, Frage nach der Durchführung der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen (insbesondere Laborkontrollen, EKG, TTE), Frage nach Komplikationen und eventueller Folgeschäden.

Ein wesentliches Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit der MX-Therapie und der Entwicklung des Behinderungsgrades war die kontinuierliche Erhebung des EDSS-Wertes (Expanded Disability Status Scale). Der EDSS ist eine Leistungsskala, die von John F. Kurtzke entwickelt wurde. Mit der Skala wird der Schweregrad der Behinderung von MS-Patienten gemessen. Sie reicht von 0 bis 10. Der Wert 0 beinhaltet einen regelrechten neurologischen Befund ohne Defizite während der Wert 10 den Tod des Patienten infolge der MS bedeutet.

Der exakte EDSS-Wert wird durch Untersuchung von sieben funktionellen Systemen und durch die Mobilität und Ambulation festgelegt. Die sieben funktionellen Systeme sind: Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blasen- und Mastdarmfunktionen, Sehfunktion und zerebrale Funktionen.

Die niedrigen Stufen der EDSS-Skala von 0 bis 4 werden festgelegt durch die unterschiedlich schwer betroffenen funktionellen Systeme. Ein Charakteristikum dieses Skalenabschnittes ist die vollständig erhaltene und nicht eingeschränkte Gehfähigkeit. Ab einem Wert von 4,5 wird der EDSS vornehmlich durch die Gehstrecke und/oder die benutzten Gehhilfen bestimmt. Ein wichtiger Orientierungswert ist ein EDSS-Wert von 6, ab dem der Patient konstant auf eine mindestens einseitige Gehhilfe (z.B. Unterarmgehstütze) angewiesen ist.

Beim Vergleich einzelner EDSS-Werte ist zu beachten, dass die Skala nicht linear ist, sondern der Grad der Behinderung von Stufe zu Stufe exponentiell zunimmt.

Die **statistische Auswertung** erfolgte zunächst deskriptiv. Für die oben genannten Parameter wurden Tabellen mit folgenden statistischen Kennwerten berechnet:

- für kategoriale Daten: absolute und relative Häufigkeiten. Fehlende Angaben wurden stets als gesonderte Gruppe explizit ausgewiesen (= k.A.).
- für metrische Daten: arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Median, 25% und 75% Perzentile, Minimum und Maximum sowie die Anzahl gültiger Fälle. Fehlende Werte wurden grundsätzlich nicht ersetzt.

Die Fragestellungen und Hypothesen wurden - soweit möglich - inferenzstatistisch getestet. Veränderungen in metrischen Daten wurden mittels t-Test geprüft. Veränderungen von Häufigkeiten wurden mittels Chi-Quadrat-Test geprüft. Ergebnisse mit einem p-Wert ≤ 0.05 wurden als „statistisch signifikant“ gewertet. Der Einfluss prognostischer Faktoren wie Geschlecht und Alter des Patienten, sowie die Dauer der MS-Erkrankung und der EDSS-Ausgangswert wurde mit regressionsanalytischen Methoden geprüft. Eine exakte Beschreibung des Verfahrens erfolgt im Rahmen der jeweiligen Ergebnisdarstellung.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software „IBM SPSS“, Version 20 auf INTEL Prozessoren basierenden Personal-Computern mit dem Betriebssystem "Windows 7 Professional" durchgeführt.

4. Ergebnisse

a. Demographie und klinische Charakteristika (Fragenblock 1)

Die Anzahl der Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis 31.07.2011 über mindestens zwölf Monate nach letzter MX-Gabe kontinuierlich betreut und erfasst wurden, beträgt 406. Diesen 406 Patienten wurde zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem 01.01.1996 und 31.07.2008 ihre erste Gabe MX verabreicht. Sie hatten in der Regel einen insgesamt zweijährigen Zyklus MX erhalten und wurden in der Folge so lange wie möglich, aber mindestens über ein Jahr nach Erhalt der letzten MX-Infusion, beobachtet. Die mittlere Zeit der Beobachtung nach der letzten MX-Gabe betrug 75,3 Monate (SD 40,2 Monate). Dies entspricht einer mittleren Beobachtungszeit von 6,3 Jahren.

Anhand der oben angegebenen großen Zeitspanne wird deutlich, dass sich der Zeitraum der Nachbeobachtung bei einem Teil der 406 Patienten auf sehr viel mehr als ein Jahr beläuft. Es wurden daher zwei weitere Gruppen von Patienten gebildet: einerseits Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren nach der letzten Applikation von MX beobachtet wurden und andererseits Patienten, die über einen mindestens zehn-jährigen Zeitraum nach letzter MX-Gabe nachuntersucht wurden.

Die Gruppe der Patienten, die ein 5-Jahres-Follow-up erhalten haben, d.h. die sich über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren nach letzter MX-Infusion in unserer Betreuung befanden, hatten ihre Erstgabe MX in der Zeitspanne vom 01.01.1996 bis 31.07.2004. Die Gesamtzahl der von 1.1.1996 bis 31.7.2004 auf MX eingestellten Patienten betrug 297. In dieser Gruppe befanden sich 283 Patienten (95,3 %) über mindestens fünf Jahre nach letzter MX-Gabe in kontinuierlicher Betreuung und Nachsorge. Insgesamt 14 Patienten (4,7%) konnten aufgrund von Wohnortwechsel etc. nicht weiter verfolgt werden.

Die Patienten der 5-Jahres-Gruppe wurden im Mittel 95,9 Monate (8,0 Jahre) nach der letzten MX-Verabreichung beobachtet.

Bei den Patienten mit einem 10-Jahres-Follow-up lag die Erstgabe zwischen dem 01.01.1996 und 31.07.1999. In diese Gruppe konnten 126 von 135 möglichen Patienten (=93,3%) eingeschlossen werden. Neun Patienten (6,7%) sind aus dieser Gruppe nicht weiter zu verfolgen gewesen.

Die mittlere Beobachtungszeit nach letzter MX-Gabe betrug in dieser Gruppe 122,3 Monate, entsprechend 10,2 Jahren.

Tabelle 1 beinhaltet die Anzahl der jeweils auf die unterschiedlichen Gruppen entfallenden Patienten und die Anzahl der verstorbenen Patienten, wobei zu berücksichtigen ist, dass ein Patient mit einem 10-Jahres-follow-up auch immer in den beiden anderen Gruppen repräsentiert ist.

Follow-up nach letzter MX-Gabe	Beobachtungszeitraum	Anzahl der Patienten	Anzahl der Verstorbenen
1 Jahr	01.01.1996-31.07.2011	406	0
5 Jahre	01.01.1996-31.07.2004	283	7
10 Jahre	01.01.1996-31.07.1999	126	20

Tabelle 1: Follow-up nach letzter MX-Gabe

In Tabelle 2 sind die Patientencharakteristika Alter, Krankheitsdauer und EDSS-Wert jeweils zu Beginn der MX-Therapie in den MS-Gruppen RRMS, SPMS und PRMS/PPMS verglichen worden. Dies soll veranschaulichen, ob es zu Beginn der Therapie bezüglich des Alters, der Krankheitsdauer oder des Behinderungsgrades gemessen am EDSS-Wert einen Unterschied in den verschiedenen Verlaufsformen der MS gibt.

Insgesamt hatten zu Beginn der MX-Therapie 248 von 406 Patienten eine RRMS. Das Durchschnittsalter lag in dieser Gruppe bei 42,7 Jahren. Im Vergleich zu den beiden anderen MS-Formen waren die Patienten mit einer RRMS somit deutlich jünger bei ihrem MX-Start.

Die Krankheitsdauer bei den RRMS-Patienten betrug durchschnittlich 124 Monate und der Durchschnitts-EDSS-Wert lag bei 5,7.

In die MS-Form „SPMS“ fielen 140 der 406 Patienten. Das Durchschnittsalter lag in dieser Gruppe bei 46,5 Jahren höher als in der RRMS-Gruppe. Auch hatten die SPMS-Patienten einen höheren EDSS-Wert von 6,1 bei Therapiestart. Die Krankheitsdauer lag bei 134,3 Monaten.

18 von 406 Patienten wiesen eine PRMS oder PPMS auf. In dieser Gruppe war das Alter bei MX-Start im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit 49,8 Jahren am höchsten.

Die Krankheitsdauer war mit 116,4 Monaten im Vergleich zu den anderen MS-Formen am kürzesten.

Der EDSS-Wert war durchschnittlich bei PRMS/PPMS-Patienten zu Beginn der Therapie am höchsten und lag bei 7,0.

	Patienten (N)	Ø-Alter in Jahren bei MX-Start	Ø-Krankheitsdauer in Monaten bis MX-Start	Ø-EDSS vor MX-Erstgabe
RRMS	248	42,7	124,0	5,7
SPMS	140	46,5	134,3	6,1
PRMS/PPMS	18	49,8	116,4	7,0
Gesamt	406	44,3	127,2	5,9

Tabelle 2: Charakteristika der MS-Formen

Tabelle 3 zeigt das nach den unterschiedlichen MS-Formen kategorisierte Alter der Patienten. Hier sind neben dem Mittelwert und der Standardabweichung auch das 25%- und 75%-Perzentil, der Median sowie Minimum und Maximum des Alters zu entnehmen.

	RRMS	SPMS	PRMS/PPMS	Gesamt
Mittelwert	42,7	46,5	49,8	44,3
Standardabweichung	11,2	10,9	11,5	11,3
Minimum	16,0	18,0	32,0	16,0
25% Perzentil	35,0	38,0	41,0	36,0
Median	42,0	47,0	51,0	44,0
75% Perzentil	51,0	54,5	58,0	52,0
Maximum	73,0	70,0	72,0	73,0
Patienten	N=248	N=140	N=18	N=406

Tabelle 3: Alter der Patienten nach MS-Form kategorisiert

Einen Vergleich der bereits oben erwähnten Parameter Alter, EDSS-Wert und Krankheitsdauer bei MX-Start mit dem Geschlecht der Patienten zeigt Tabelle 5.

Insgesamt waren 263 von 406 Patienten weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der behandelten Frauen lag bei 44,4 Jahren. Die Krankheitsdauer betrug 130,9 Monate und der Durchschnitts-EDSS-Wert lag bei 5,9.

Relativ homogene, ähnliche Werte lieferte die Auswertung der 143 männlichen Patienten: das Durchschnittsalter lag bei 44,1 Jahren und der EDSS lag bei 5,8. Die Krankheitsdauer war mit 120,5 Monaten etwas kürzer als bei den weiblichen Patienten.

	Patienten (N)	Ø-Alter bei MX-Start	Ø-Krankheitsdauer in Monaten bis MX-Start	Ø-EDSS vor MX-Erstgabe
Männlich	143	44,1	120,5	5,8
Weiblich	263	44,4	130,9	5,9
Gesamt	406	44,3	127,2	5,9

Tabelle 4: Charakteristika der Geschlechter

Tabelle 5 zeigt die absolute Anzahl und den prozentualen Anteil von männlichen und weiblichen Patienten in den unterschiedlichen MS-Formen.

	RRMS		SPMS		PRMS/PPMS		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Männlich	90	36,3%	47	33,6%	6	33,3%	143	35,2%
Weiblich	158	63,7%	93	66,4%	12	66,7%	263	64,8%
Patienten	248	100,0%	140	100,0%	18	100,0%	406	100,0%

Tabelle 5: Geschlecht der Patienten in den MS-Formen

Zur Klärung der Frage, ob sich das Durchschnittsalter bei Beginn der MX-Therapie im Laufe der Jahre geändert hat, erfolgte im Diagramm 1 eine graphische Darstellung der Entwicklung des Durchschnittsalters pro Jahr. Hier wird deutlich, dass im Jahr 1996 bei Therapiebeginn das Alter bei 41,06 Jahren im Schnitt lag, während es 2007 bereits bei 47,62 Jahren lag. Der Eintrag „2008“ enthält die bis zum 31.07.2008 erhobenen Werte.

Mit einigen wenigen Ausnahmen kam es über die gesamte Zeit zu einer sukzessiven Steigerung des Lebensalters bei Therapiestart.

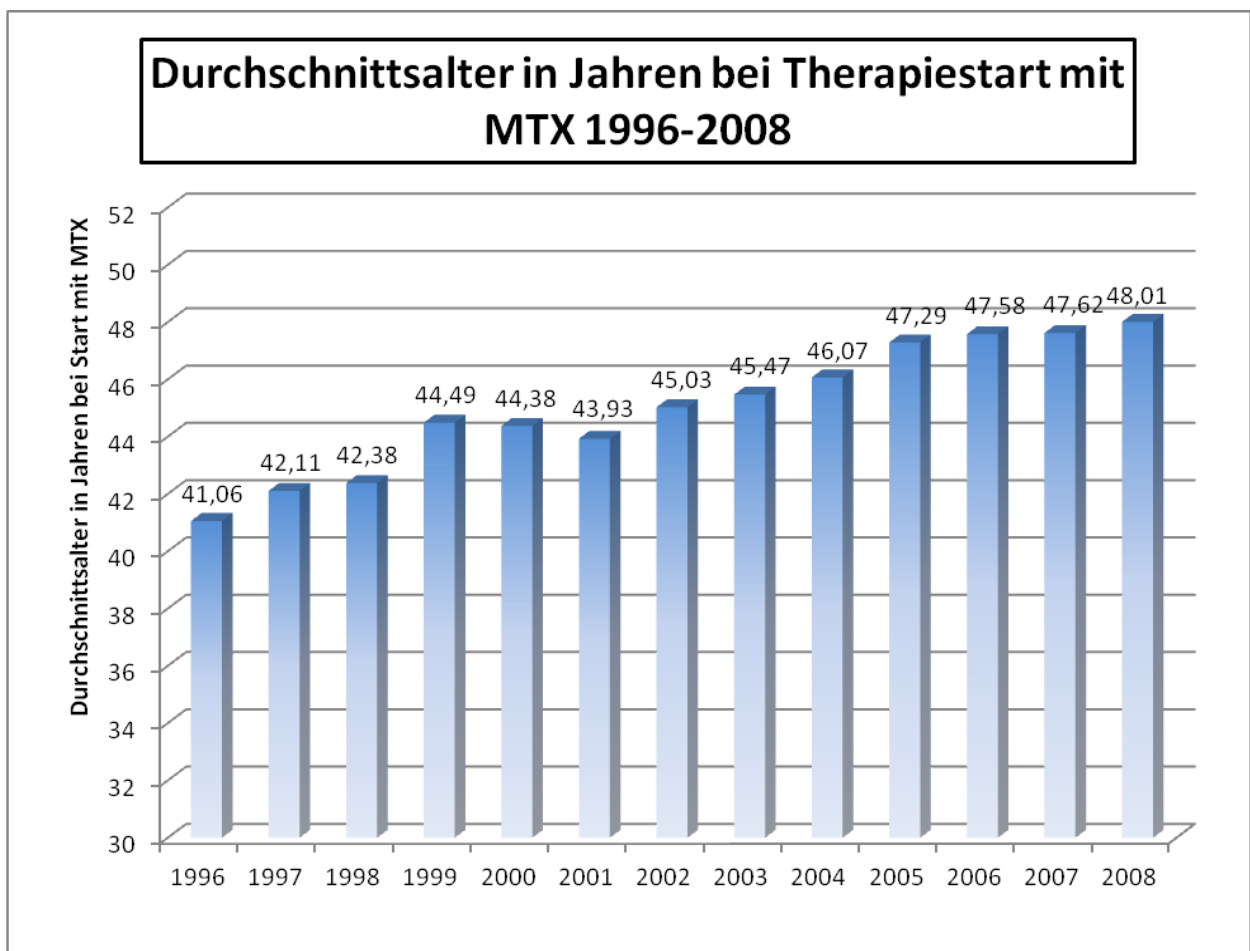


Diagramm 1: Durchschnittsalter in Jahren bei MX-Start von 1996-2008 („2008“ enthält die bis zum 31.07.2008 erhobenen Werte)

Die Gabe von MX erfolgte nach einem standardisierten Schema über einen Zeitraum von zwei Jahren. Die reguläre Gesamtdosis betrug $96\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche. Obwohl eine Steigerung der Maximaldosis in Einzelfällen möglich ist, überstieg in unserem Patientenpool bei keinem Patienten die Dosis $96\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche. Aus Tabelle 6 ist der Mittelwert der bei unserem Patientenpool applizierten Gesamtdosis zu entnehmen. Dieser betrug $81,7\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche. Da sowohl der Median als auch das 75% Perzentil bei $96,0\text{ mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche lag, erfolgte bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten die reguläre Durchführung eines kompletten MX-Zyklus bis zur Gesamtdosis von $96,0\text{ mg}/\text{m}^2$.

	Gesamt
Mittelwert	81,7
Standardabweichung	25,3
Minimum	8,0
25% Perzentil	72,0
Median	96,0
75% Perzentil	96,0
Maximum	96,0
Patienten	N=406

Tabelle 6: Gesamtdosis von MX in mg/m^2 KOF

Da es in einigen Fällen zu einer Anpassung der verabreichten MX-Dosis an den post infusionem erhobenen Leukozytennadir gekommen ist, wurde eine „vorzeitige Beendigung“ als Unterschreiten einer MX-Gesamtdosis von $80\text{mg}/\text{m}^2$ Körperoberfläche definiert. Tabelle 7 zeigt, dass es in 88 Fällen zu einer vorzeitigen Beendigung der Therapie gekommen ist.

	Gesamt	
	N	%
Nein	318	78,3%
Ja	88	21,7%
Patienten	406	100,0%

Tabelle 7: Vorzeitige Beendigung der MX-Therapie

Tabelle 8 beschreibt den Grund für eine vorzeitige Beendigung der Therapie. Bei etwa 60% der vorzeitig beendeten MX-Zyklen waren aufgetretene schwerwiegende Nebenwirkungen der Grund für ein Absetzen von MX. In 23 Fällen ist es zu einer ausgeprägten Progredienz des Verlaufs gekommen und bei 13 Patienten wurde dem Wunsch des Patienten entsprochen.

	Gesamt	
	N	%
Patientenwunsch	13	14,8%
Progredienz	23	26,1%
Nebenwirkungen	52	59,1%
Patienten	88	100,0%

Tabelle 8: Grund für vorzeitige Beendigung der MX-Therapie (Basis: nur Patienten mit vorzeitigem Behandlungsabbruch)

b. Entwicklung des EDSS-Wertes in der 1-, 5- und 10-Jahres-Gruppe bezogen auf Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer und Progressionsrate vor MX-Beginn (Fragenblock 2)

Um eine Aussage über die Wirksamkeit und Effektivität des Medikaments MX zu machen, wurden die EDSS-Werte vor der Erstgabe jeweils mit den Werten 1, 5 und 10 Jahre nach Beendigung der Therapie berechnet und jeweils mit Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer bei MX-Start verglichen.

Im Diagramm 2 sind zunächst die absoluten Unterschiede zwischen dem Ursprungs-EDSS und dem EDSS 5 Jahre nach Therapieende dargestellt. Ein Wert von -0,5 bedeutet, dass sich der EDSS-Wert um 0,5 verringert hat. Analog bedeutet ein Wert von +0,5 eine Erhöhung des EDSS-Wertes um die angegebene Ziffer.

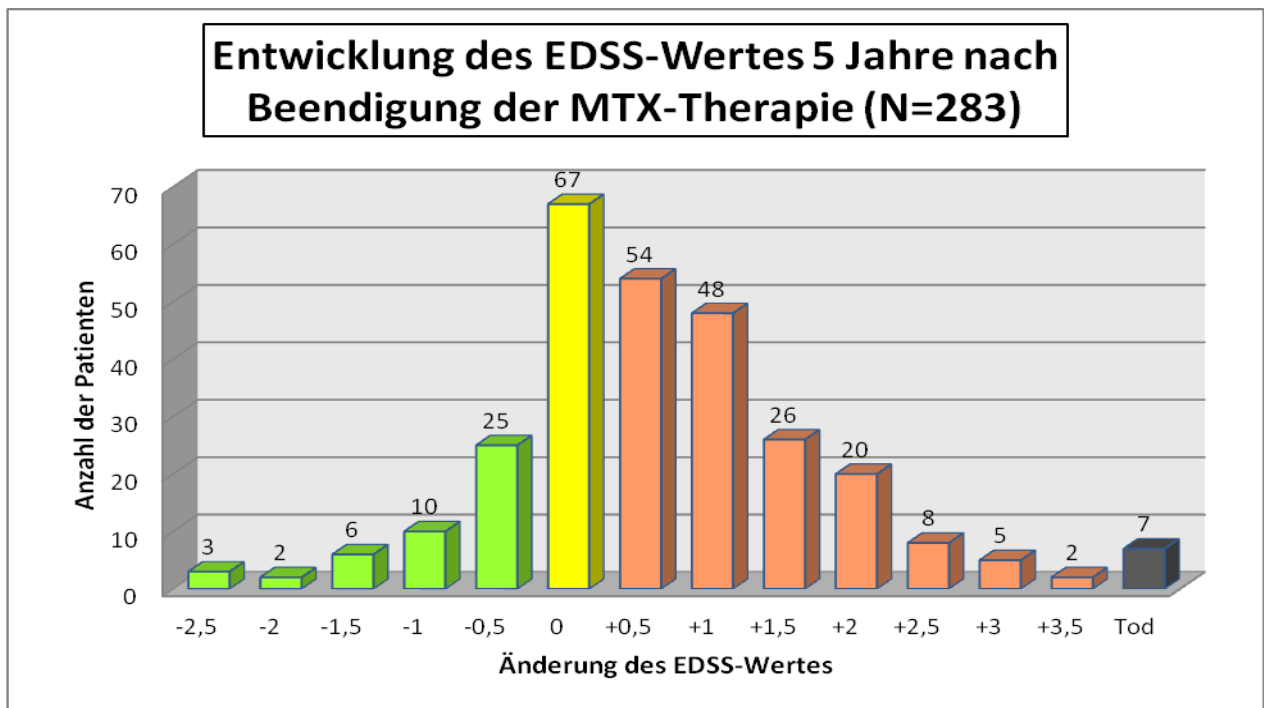


Diagramm 2

Analog zu den Berechnungen der Parameter fünf Jahre nach Beendigung der MX-Therapie konnte in 126 Fällen eine Beobachtung der Patienten über zehn Jahre nach MX-Ende erfolgen. Die Ergebnisse der absoluten EDSS-Veränderungen sind Diagramm 3 zu entnehmen.

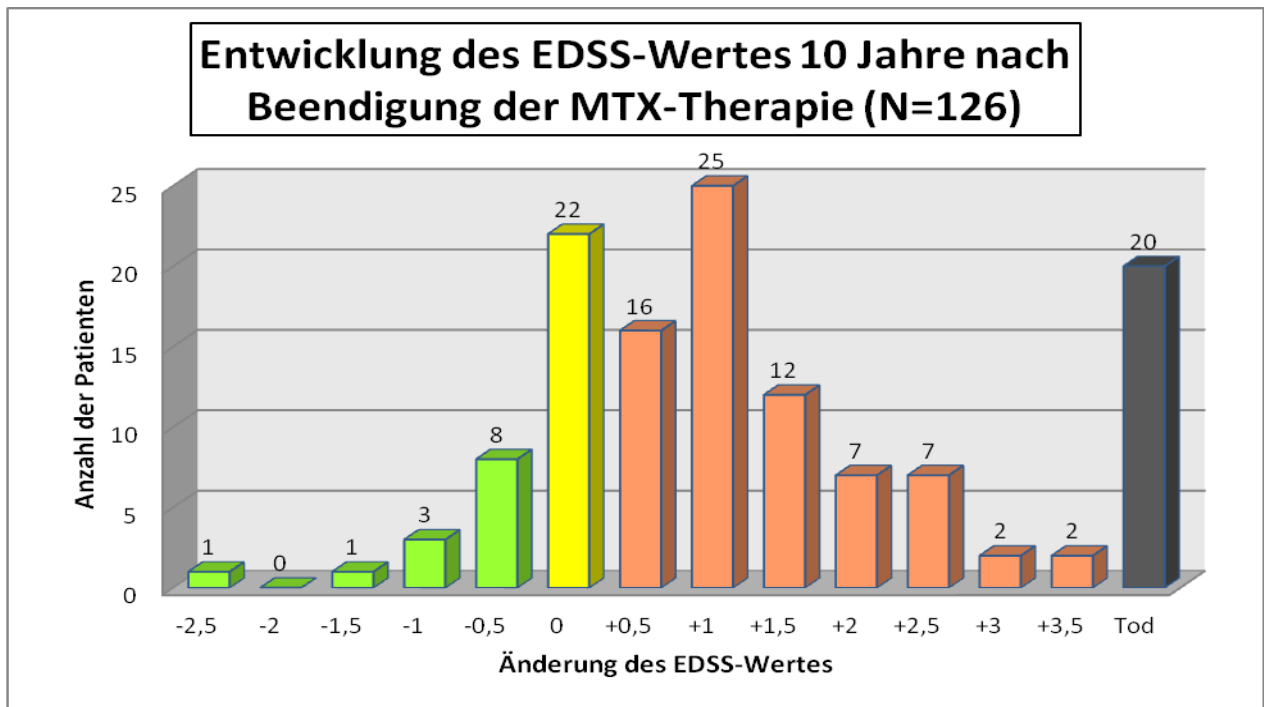


Diagramm 3

Um die komplexe Hypothese zu prüfen, dass Frauen jüngeren Alters mit einer kürzeren Krankheitsdauer einen signifikant besseren EDSS-Verlauf nach einem, fünf und zehn Jahren haben und somit mehr von einer MX-Therapie profitieren als männliche Patienten, wurden die Aspekte Geschlecht, Alter (gruppiert), Krankheitsdauer (gruppiert) nach einem, fünf und zehn Jahren separat auf Unterschiede geprüft. Die Überprüfung der EDSS-Veränderungen erfolgte einmal quantitativ und einmal qualitativ.

Bei der qualitativen Prüfung wurden EDSS-Veränderungen in die Kategorien „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ unterteilt und mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. Bei Patienten mit einem Ausgangs-EDSS von 0-3,5 (einschließlich) wurden Änderungen des EDSS-Wertes von $\geq 1,0$ Punkten als „verbessert“ oder „verschlechtert“ definiert. In diesem Bereich des

Ausgangs-EDSS wurde eine Schwankung des EDSS-Wertes von 0,5 Punkten als „stabil“ gewertet.

Bei Patienten mit einem Ausgangs-EDSS von 4,0 oder mehr Punkten hingegen wurden Änderungen des EDSS-Wertes von bereits $\geq 0,5$ Punkten als „verbessert“ oder „verschlechtert“ definiert.

Bei der quantitativen Prüfung wurden die absoluten EDSS-Werte mit Mittelwert und Standardabweichung benutzt.

Generell ist die Teststärke von parametrischen Tests (t-Test) höher, als von nicht-parametrischen Tests (Chi-Quadrat-Test). Somit kann der Test einer quantitativen Differenz zwischen EDSS-Werten zu einem anderen (evtl. signifikanten) Ergebnis führen, als der qualitative Vergleich von EDSS-Veränderungsstufen (besser/stabil vs. verschlechtert).

Die Aspekte „Alter“ und „Krankheitsdauer bis MX-Start“ wurden gruppiert, d.h. in die Altersgruppen „bis 30, 31-40, 41-50, 51-60 und über 60 Jahren“ bzw. „Krankheitsdauer bis 90, 91-160 und über 160 Monate“ eingeteilt.

Die neun in der Folge abgebildeten Tabellen beschäftigen sich mit dem Verhältnis zwischen Geschlecht und EDSS-Entwicklung. Tabelle 9 bis Tabelle 11 zeigen die absoluten EDSS-Veränderungen, die Differenzen im EDSS und die in „besser, stabil und verschlechtert“ kategorisierten EDSS-Veränderungen nach einem Jahr. Tabelle 12 bis Tabelle 14 stellen diese drei Sachverhalte für die Veränderungen nach fünf Jahren dar und Tabelle 15 bis Tabelle 17 enthalten die Daten für die Entwicklung nach zehn Jahren.

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	Vor MX	1 Jahr nach MX	Vor MX	1 Jahr nach MX	Vor MX	1 Jahr nach MX
Mittelwert	5,8	6,2	5,9	5,9	5,9	6,0
Standardabweichung	1,5	1,5	1,3	1,5	1,4	1,5
Minimum	2,5	2,0	2,5	1,5	2,5	1,5
25% Perzentil	4,5	5,5	5,0	5,0	5,0	5,0
Median	6,0	6,5	6,0	6,5	6,0	6,5
75% Perzentil	7,0	7,0	6,5	7,0	6,5	7,0
Maximum	8,5	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Patienten	N=143	N=143	N=263	N=263	N=406	N=406

Tabelle 9: Absolute EDSS-Veränderungen ein Jahr nach Beendigung von MX
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich zwischen den Endpunkten wie folgt:
männlich: $t= 5,36$, $df=142$, $p<0,001$ **signifikant**
weiblich: $t= 0,62$, $df=262$, $p=0,533$ nicht signifikant
Gesamt: $t= 3,58$, $df=405$, $p<0,001$ **signifikant**

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Mittelwert	0,33	0,03	0,13
Standardabweichung	0,72	0,74	0,75
Minimum	-2,00	-2,50	-2,50
25% Perzentil	0,00	0,00	0,00
Median	0,00	0,00	0,00
75% Perzentil	0,50	0,50	0,50
Maximum	2,50	2,50	2,50
Patienten	N=143	N=263	N=406

Tabelle 10: Differenzen im EDSS ein Jahr nach Beendigung der MX-Therapie im Vergleich zu vor MX-Therapie
Die EDSS-Differenzen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen Männern und Frauen: $t= 3,88$, $df=404$, $p<0,001$ **signifikant**

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Verbessert	19	13,3%	61	23,2%	80	19,7%
Stabil	68	47,6%	123	46,8%	191	47,0%
Verschlechtert	56	39,2%	79	30,0%	135	33,3%
Patienten	143	100,0%	263	100,0%	406	100,0%

Tabelle 11: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) ein Jahr nach Beendigung von MX
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen Männern und Frauen: Chi-Quadrat= 6,95, $df=2$, $p=0,031$ **signifikant**

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	Vor MX	5 Jahre nach MX	Vor MX	5 Jahre nach MX	Vor MX	5 Jahre nach MX
Mittelwert	5,9	6,8	5,9	6,5	5,9	6,6
Standardabweichung	1,5	1,6	1,3	1,7	1,4	1,7
Minimum	2,5	2,0	2,5	1,0	2,5	1,0
25% Perzentil	5,0	6,0	5,5	6,0	5,0	6,0
Median	6,0	7,0	6,0	6,5	6,0	6,5
75% Perzentil	7,0	8,0	6,5	7,5	6,5	7,5
Maximum	8,5	10,0	9,0	10,0	9,0	10,0
Patienten	N=100	N=100	N=183	N=183	N=283	N=283

Tabelle 12: Absolute EDSS-Veränderungen fünf Jahre nach Beendigung von MX
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich zwischen den Endpunkten wie folgt:
männlich: $t= 7,94$, $df=99$, $p<0,001$ **signifikant**
weiblich: $t= 6,18$, $df=182$, $p<0,001$ **signifikant**
Gesamt: $t= 9,52$, $df=2820$, $p<0,001$ **signifikant**

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Mittelwert	0,84	0,51	0,63
Standardabweichung	1,05	1,12	1,10
Minimum	-2,50	-2,50	-2,50
25% Perzentil	0,00	0,00	0,00
Median	0,50	0,50	0,50
75% Perzentil	1,50	1,00	1,00
Maximum	3,00	4,50	4,50
Patienten	N=100	N=183	N=283

Tabelle 13: Differenzen im EDSS fünf Jahre nach Beendigung der MX-Therapie zu vor MX-Therapie
Die EDSS-Differenzen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen Männern und Frauen: $t= 2,38$, $df=281$, $p=0,018$ **signifikant**

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Verbessert	10	10,0%	32	17,5%	42	14,8%
Stabil	22	22,0%	51	27,9%	73	25,8%
Verschlechtert	68	68,0%	100	54,6%	168	59,4%
Patienten	100	100,0%	183	100,0%	283	100,0%

Tabelle 14: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) fünf Jahre nach Beendigung von MX
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen Männern und Frauen: Chi-Quadrat= 5,24, $df=2$, $p=0,073$ nicht signifikant

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	Vor MX	10 Jahre nach MX	Vor MX	10 Jahre nach MX	Vor MX	10 Jahre nach MX
Mittelwert	6,1	7,6	6,0	7,0	6,0	7,2
Standardabweichung	1,5	1,7	1,3	1,8	1,4	1,8
Minimum	3,5	4,0	3,0	2,0	3,0	2,0
25% Perzentil	5,0	6,5	5,5	6,0	5,5	6,0
Median	6,3	7,5	6,0	7,0	6,0	7,0
75% Perzentil	7,0	8,5	6,5	8,0	6,5	8,5
Maximum	8,5	10,0	8,5	10,0	8,5	10,0
Patienten	N=40	N=40	N=86	N=86	N=126	N=126

Tabelle 15: Absolute EDSS-Veränderungen zehn Jahre nach Beendigung von MX
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich zwischen den Endpunkten wie folgt:
männlich: $t= 6,06$, $df=39$, $p<0,001$ **signifikant**
weiblich: $t= 6,81$, $df=85$, $p<0,001$ **signifikant**
Gesamt: $t= 9,04$, $df=125$, $p<0,001$ **signifikant**

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Mittelwert	1,55	1,09	1,23
Standardabweichung	1,62	1,48	1,53
Minimum	-1,00	-2,50	-2,50
25% Perzentil	0,50	0,00	0,00
Median	1,00	1,00	1,00
75% Perzentil	2,50	1,50	2,00
Maximum	6,50	6,50	6,50
Patienten	N=40	N=86	N=126

Tabelle 16: Differenzen im EDSS zehn Jahre nach Beendigung der MX-Therapie zu vor MX-Therapie
Die EDSS-Differenzen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen Männern und Frauen: $t= 1,59$, $df=124$, $p=0,115$ nicht signifikant

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Verbessert	2	5,0%	10	11,6%	12	9,5%
Stabil	7	17,5%	16	18,6%	23	18,3%
Verschlechtert	31	77,5%	60	69,8%	91	72,2%
Patienten	40	100,0%	86	100,0%	126	100,0%

Tabelle 17: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) zehn Jahre nach Beendigung von MX
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen Männern und Frauen: Chi-Quadrat= 1,50, $df=2$, $p=0,472$ nicht signifikant

Den Vergleich zwischen den kategorisierten EDSS-Veränderungen nach einem, fünf und zehn Jahren in Abhängigkeit vom Alter bei Start mit MX sind Tabelle 18 bis Tabelle 20 zu entnehmen.

	Alter (kategorisiert) in Jahren bei MX-Start									
	Bis 30 J		31-40 J		41-50 J		51-60 J		Über 60 J	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Verbessert	16	34,0%	26	23,0%	19	15,2%	17	20,2%	2	5,4%
Stabil	15	31,9%	53	46,9%	59	47,2%	46	54,8%	18	48,6%
Verschlechtert	16	34,0%	34	30,1%	47	37,6%	21	25,0%	17	45,9%
Patienten	47	100,0%	113	100,0%	125	100,0%	84	100,0%	37	100,0%

Tabelle 18: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach einem Jahr in Abh. vom Alter

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen den Altersgruppen: Chi-Quadrat= 18,61, df=8, p=0,017 **signifikant**

	Alter (kategorisiert) in Jahren bei MX-Start									
	Bis 30 J		31-40 J		41-50 J		51-60 J		Über 60 J	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Verbessert	9	25,7%	10	12,5%	10	11,1%	10	17,9%	3	13,6%
Stabil	7	20,0%	21	26,3%	26	28,9%	13	23,2%	6	27,3%
Verschlechtert	19	54,3%	49	61,3%	54	60,0%	53	58,9%	13	59,1%
Patienten	35	100,0%	80	100,0%	90	100,0%	56	100,0%	22	100,0%

Tabelle 19: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach fünf Jahren in Abh. vom Alter

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen den Altersgruppen: Chi-Quadrat= 5,46, df=8, p=0,707 nicht signifikant

	Alter (kategorisiert) in Jahren bei MX-Start									
	Bis 30 J		31-40 J		41-50 J		51-60 J		Über 60 J	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Verbessert	2	13,3%	4	10,3%	4	9,3%	1	5,6%	1	9,1%
Stabil	1	6,7%	5	12,8%	11	25,6%	3	16,7%	3	27,3%
Verschlechtert	12	80,0%	30	76,9%	28	65,1%	14	77,8%	7	63,6%
Patienten	15	100,0%	39	100,0%	43	100,0%	18	100,0%	11	100,0%

Tabelle 20: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach zehn Jahren in Abh. vom Alter

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen den Altersgruppen: Chi-Quadrat= 4,80, df=8, p=0,779 nicht signifikant

In Tabelle 21 bis Tabelle 23 sind die kategorisierten EDSS-Veränderungen je nach vorliegender Krankheitsdauer bei MX-Start untersucht worden.

	Krankheitsdauer (kategorisiert) in Monaten bei MX-Start					
	Bis 90 Monate		91-160 Monate		Über 160 Monate	
	N	%	N	%	N	%
Verbessert	30	21,1%	29	18,6%	21	19,4%
Stabil	72	50,7%	70	44,9%	49	45,4%
Verschlechtert	40	28,2%	57	36,5%	38	35,2%
Patienten	142	100,0%	156	100,0%	108	100,0%

Tabelle 21: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach einem Jahr in Abh. von der Krankheitsdauer
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen den Krankheitsdauergruppen: Chi-Quadrat= 2,60, df=4, p=0,626 nicht signifikant

	Krankheitsdauer (kategorisiert) in Monaten bei MX-Start					
	Bis 90 Monate		91-160 Monate		Über 160 Monate	
	N	%	N	%	N	%
Verbessert	22	21,4%	11	9,6%	9	13,8%
Stabil	27	26,5%	26	22,6%	20	30,8%
Verschlechtert	54	52,4%	78	67,8%	36	55,4%
Patienten	103	100,0%	115	100,0%	65	100,0%

Tabelle 22: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach fünf Jahren in Abh. von der Krankheitsdauer
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen den Krankheitsdauergruppen: Chi-Quadrat= 8,63, df=4, p=0,071 nicht signifikant

	Krankheitsdauer (kategorisiert) in Monaten bei MX-Start					
	Bis 90 Monate		91-160 Monate		Über 160 Monate	
	N	%	N	%	N	%
Verbessert	6	13,3%	4	7,4%	2	7,4%
Stabil	9	20,0%	5	9,3%	9	33,3%
Verschlechtert	30	66,7%	45	83,3%	16	59,3%
Patienten	45	100,0%	54	100,0%	27	100,0%

Tabelle 23: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach zehn Jahren in Abh. von der Krankheitsdauer
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen den Krankheitsdauergruppen: Chi-Quadrat= 8,64, df=4, p=0,071 nicht signifikant

Die Ergebnisse zeigen, dass bei der EDSS-Einstufung in einen besseren, stabilen oder verschlechterten Wert in Abhängigkeit des **Geschlechts** Männer nach einem, fünf und zehn Jahren prozentual häufiger Verschlechterungen im EDSS aufweisen als Frauen. Ein Jahr nach Beendigung des MX-Zyklus weisen knapp 40% (39,2%) der Männer einen verschlechterten EDSS-Wert auf gegenüber 30,0% der Frauen. Während 23,2% der Frauen einen verbesserten EDSS-Verlauf boten, lag dieser Wert bei Männern bei nur 13,3%. Auch nach fünf (68,0% vs. 54,6%) und zehn Jahren (77,5% vs. 69,8%) lag der prozentuale Anteil der verschlechterten EDSS-Werte beim männlichen Geschlecht höher als beim weiblichen.

Nach einem Jahr lag eine signifikante prozentuale Verschlechterung bei Männern vor. Nach fünf und zehn Jahren ist diese Tendenz noch deutlich zu verfolgen, allerdings glichen sich die Werte allmählich an und zeigten keine Signifikanz.

Der quantitative EDSS-Wert steigt bei Frauen nach einem, fünf und zehn Jahren langsamer an, als bei Männern. Nach einem und fünf Jahren steigt der Wert bei dem weiblichen Geschlecht signifikant langsamer an, nach zehn Jahren nicht signifikant.

Dieses Ergebnis wird durch die Multiple Regressionsanalyse bestätigt:

Das Geschlecht ist ein signifikanter Prädiktor für quantitative EDSS-Veränderungen nach einem und fünf Jahren.

Die Ergebnisse aus dem Vergleich der EDSS-Entwicklung mit dem **Alter** bei MX-Start belegen, dass Patienten aus unterschiedlichen Altersgruppen unterschiedliche Veränderungen im EDSS aufweisen. Auffällig ist, dass bei allen drei Zeitpunkten (nach einem, fünf und zehn Jahren) der prozentuale Anteil der Patienten mit einem verbesserten EDSS in der Gruppe der jüngsten Patienten (unter 30 Jahren) am höchsten ist. Die Unterschiede sind nach einem Jahr signifikant, nach fünf und zehn Jahren nicht signifikant. Betrachtet man die übrigen Altersgruppen, so erfolgen die Veränderungen allerdings nicht rein linear zum Alter.

Vergleicht man die Veränderungen des EDSS-Wertes in Abhängigkeit von der **Krankheitsdauer** bis zum MX-Start, so fällt auf, dass ähnlich wie beim Alter auch bei einer kurzen Krankheitsdauer (<90 Monate) nach einem, fünf und zehn Jahren der prozentuale Anteil der Patienten mit einem verbesserten EDSS stets am höchsten ist. Ebenso ist der Anteil der Patienten, die eine Verschlechterung des EDSS aufwiesen, in dieser Gruppe nach einem und fünf Jahren am geringsten. Die Werte lassen demnach vermuten, dass Patienten mit einer kürzeren Krankheitsdauer einen deutlicheren Benefit von der MX-Therapie erwarten können. Diese Ergebnisse verfehlten allerdings die statistische Signifikanz.

Auch in der multiplen Regressionsanalyse haben Alter und Krankheitsdauer keinen signifikanten Vorhersagewert.

Die letzte Frage aus Frageblock 2 beschäftigt sich mit dem Sachverhalt, wie der EDSS-Verlauf nach einem, fünf und zehn Jahren bei Patienten mit einer hohen Progressionsrate vor MX im Vergleich zu Patienten mit niedriger Progressionsrate ist.

Um diese Frage zu klären, wurde die jährliche Progressionsrate bis zum Start mit MX berechnet: EDSS unmittelbar vor MX-Start geteilt durch Krankheitsdauer in Jahren.

Tabelle 24 enthält die jährlichen Progressionsraten vor Beginn der MX-Therapie.

	Männlich	Weiblich	Gesamt
Mittelwert	1,06	0,82	0,90
Standardabweichung	1,81	0,95	1,32
Minimum	0,14	0,16	0,14
25% Perzentil	0,40	0,40	0,40
Median	0,64	0,60	0,60
75% Perzentil	1,10	0,85	0,91
Maximum	20,00	9,60	20,00
Patienten	N=143	N=263	N=406

Tabelle 24: Jährliche Progressionsrate vor MX-Therapie (pro Jahr)

Die durchschnittliche Progression der Patienten vor der MX-Behandlung betrug 0,6 EDSS-Scorepunkte pro Jahr (Median). Es wurden somit zwei Patientengruppen hinsichtlich der EDSS-Entwicklung verglichen: Patienten, die eine niedrige jährliche Progressionsrate von bis zu 0,6 EDSS-Scorepunkten pro Jahr aufwiesen mit Patienten, die eine höhere Progressionsrate von über 0,6 EDSS-Scorepunkten hatten.

Aus Tabelle 25 sind die Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach einem, fünf und zehn Jahren in Abhängigkeit von der Progressionsrate vor MX zu entnehmen.

Betrachtet man die Veränderung des EDSS nach einem, fünf und zehn Jahren, so ist ein signifikanter Unterschied in der Progression zwischen Patienten mit anamnestisch geringerer Progression (bis 0.6 Scorepunkte) und Patienten mit anamnestisch höherer Progression (über 0.6 Scorepunkte pro Jahr) nach einem und fünf Jahren nach Beendigung der MX-Therapie festzustellen. Patienten mit höherer Progressionsrate profitieren deutlich mehr von der Behandlung. Der Anteil der Patienten mit einem besseren oder stabilen EDSS-Wert nach einem und fünf Jahren ist zum einen jeweils deutlich höher in der Gruppe der Patienten mit höheren

Progressionsraten. Zum anderen ist der Anteil der Patienten mit EDSS-Progression in dieser Gruppe deutlich geringer.

Lediglich nach zehn Jahren haben sich die Werte angeglichen.

	Progression vor MX-Therapie			
	Bis 0,6 EDSS-Punkte/Jahr		Über 0,6 EDSS-Punkte/Jahr	
	N	%	N	%
Nach 1 Jahr				
Besser/Stabil	129	62,0%	142	71,7%
Progression	79	38,0%	56	28,3%
Patienten (N=406)	208	100,0%	198	100,0%
Nach 5 Jahren				
Besser/Stabil	45	34,4%	70	46,1%
Progression	86	65,6%	82	53,9%
Patienten (N=283)	131	100,0%	152	100,0%
Nach 10 Jahren				
Besser/Stabil	16	28,1%	19	27,5%
Progression	41	71,9%	50	72,5%
Patienten (N=126)	57	100,0%	69	100,0%

Tabelle 25: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach einem Jahr, fünf und zehn Jahren in Abh. von Progression vor MX

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt zwischen den Progressionsgruppen:

nach 1 Jahr: Chi-Quadrat= 4,30, df=1, p=0,038 **signifikant**

nach 5 Jahren: Chi-Quadrat= 3,99, df=1, p=0,046 **signifikant**

nach 10 Jahren: Chi-Quadrat= 0,004, df=1, p=0,947 nicht signifikant

c. Effektivität von MX als Eskalationstherapie bei weniger betroffenen Patienten mit einem EDSS von 0-5,5 über einen Zeitraum von fünf Jahren (Fragenblock 3)

Aufschluss darüber, in wie weit MX Einfluss auf die Progression der Erkrankung bei weniger betroffenen und noch gehfähigen Patienten mit einem EDSS <6 hat und bei welchen Patienten im Verlauf ein höheres Risiko einer deutlichen Alltagseinschränkung zu erwarten ist, geben Tabelle 26 bis Tabelle 31. Diese Tabellen beschäftigen sich mit insgesamt 97 Patienten, die über mindestens fünf Jahre nach Beendigung der MX-Therapie beobachtet wurden und einen initialen EDSS-Wert zwischen 0 und 5,5 aufwiesen. Diese Patienten sind demnach ohne Gehhilfe für mindestens 100 Meter gehfähig.

Einerseits wurde betrachtet, wie viele Patienten einen verbesserten oder stabilen EDSS aufweisen oder ob es zu einer Progression gekommen ist. Hierbei ist „Progression“ der bereits oben erläuterten „Verschlechterung“ des EDSS gleichzusetzen.

Andererseits wurde untersucht, wie viele Patienten generell einen EDSS-Wert von 6,0 oder mehr erreichten, und sich demnach eine deutliche Behinderung mit Notwendigkeit einer Gehhilfe manifestierte.

In Tabelle 26 und Tabelle 27 ist zunächst die kategorisierte EDSS-Veränderung (besser/stabil oder Progression) und die Behinderung fünf Jahre nach MX-Ende in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt.

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Besser/Stabil	14	36,8%	24	40,7%	38	39,2%
Progression	24	63,2%	35	59,3%	59	60,8%
Patienten	38	100,0%	59	100,0%	97	100,0%

Tabelle 26: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) fünf Jahre nach Beendigung der MX-Therapie bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 0-5,5

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen Männern und Frauen: Chi-Quadrat= 0,14, df=1, p=0,706 nicht signifikant

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
EDSS bleibt <6	19	50,0%	33	55,9%	52	53,6%
EDSS 6,0 wird erreicht	19	50,0%	26	44,1%	45	46,4%
Patienten	38	100,0%	59	100,0%	97	100,0%

Tabelle 27: Behinderung nach fünf Jahren in Abh. vom Geschlecht bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 0-5,5

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen den Krankheitsdauergruppen: Chi-Quadrat= 0,33, df=1, p=0,567 nicht signifikant

Die Abhängigkeit vom Alter in Bezug auf Progression und Behinderung nach fünf Jahren ist Tabelle 29 und Tabelle 30 zu entnehmen.

	Alter (kategorisiert) in Jahren bei MX-Start									
	Bis 30 J		31-40 J		41-50 J		51-60 J		Über 60 J	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Besser/ Stabil	11	57,9 %	13	44,8 %	9	29,0 %	4	26,7 %	1	33,3 %
Progression	8	42,1 %	16	55,2 %	22	71,0 %	11	73,3 %	2	66,7 %
Patienten	19	100,0 %	29	100,0 %	31	100,0 %	15	100,0 %	3	100,0 %

Tabelle 28: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach fünf Jahren in Abh. vom Alter bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 0-5,5

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen den Altersgruppen: Chi-Quadrat= 5,55, df=4, p=0,235 nicht signifikant

	Alter (kategorisiert) in Jahren bei MX-Start									
	Bis 30 J		31-40 J		41-50 J		51-60 J		Über 60 J	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
EDSS bleibt <6	12	63,2 %	19	65,5 %	13	41,9 %	6	40,0 %	2	66,7 %
EDSS 6,0 wird erreicht	7	36,8 %	10	34,5 %	18	58,1 %	9	60,0 %	1	33,3 %
Patienten	19	100,0 %	29	100,0 %	31	100,0 %	15	100,0 %	3	100,0 %

Tabelle 29: Behinderung nach fünf Jahren in Abh. vom Alter bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 0-5,5

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen den Altersgruppen: Chi-Quadrat= 5,37, df=4, p=0,251 nicht signifikant

Schließlich wurden die Aspekte Progression und Behinderung in Abhängigkeit von der kategorisierten Krankheitsdauer betrachtet. Die Ergebnisse zeigen Tabelle 30 und Tabelle 31.

	Krankheitsdauer (kategorisiert) in Monaten bei MX-Start					
	Bis 90 Monate		91-160 Monate		Über 160 Monate	
	N	%	N	%	N	%
Besser/Stabil	25	54,3%	8	22,2%	5	33,3%
Progression	21	45,7%	28	77,8%	10	66,7%
Patienten	46	100,0%	36	100,0%	15	100,0%

Tabelle 30: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach fünf Jahren in Abh. von Krankheitsdauer bei MX-Start bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 0-5,5

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen den Krankheitsdauergruppen: Chi-Quadrat= 9,00, df=2, p=0,011 **signifikant**

	Krankheitsdauer (kategorisiert) in Monaten bei MX-Start					
	Bis 90 Monate		91-160 Monate		Über 160 Monate	
	N	%	N	%	N	%
EDSS bleibt <6	31	67,4%	12	33,3%	9	60,0%
EDSS 6,0 wird erreicht	15	32,6%	24	66,7%	6	40,0%
Patienten	46	100,0%	36	100,0%	15	100,0%

Tabelle 31: Behinderung nach fünf Jahren in Abh. von Krankheitsdauer bei MX-Start bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 0-5,5

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen den Krankheitsdauergruppen: Chi-Quadrat= 9,71, df=2, p=0,008 **signifikant**

Da die Hypothese „männliche Patienten höheren Lebensalters und längerer Krankheitsdauer bei MX-Start haben ein höheres Risiko für eine Krankheitsprogression und einschränkende Behinderung“ eine recht komplexe Hypothese ist, wurden die Aspekte Geschlecht, Alter (gruppiert) und Krankheitsdauer (gruppiert) nach fünf Jahren separat geprüft, in Bezug auf „Progression“ (=qualitativ) und „Behinderung“ (qualitativ).

Geschlecht und Alter, jeweils separat geprüft, scheinen keinen Einfluss auf die Progression des EDSS und auf das Erreichen der Behinderungsschwelle bei Patienten mit einem Ausgangs-EDSS von 0-5,5 Punkten nach fünf Jahren zu haben. Zwar weisen weibliche im Gegensatz zu männlichen Patienten nach fünf Jahren prozentual gesehen weniger häufig eine EDSS-Progression nach MX auf (59,3% vs. 63,3%), diese Unterschiede sind allerdings nicht signifikant. Auffällig ist jedoch, dass Frauen gleichzeitig auch weniger häufig einen EDSS-Wert von 6,0 erreichen (44,1% vs. 50,0%). Auch dieser Unterschied zeigte keine Signifikanz.

Dagegen scheint eine längere Krankheitsdauer (>90 Monaten) zu signifikant höheren Progressionsraten und signifikant häufigerem Erreichen der Behinderungsschwelle bei Patienten mit einem Ausgangs-EDSS von 0-5,5 Punkten nach fünf Jahren zu führen.

Vergleicht man nun die Aspekte nicht separat, sondern das Verhältnis aus weiblichem Geschlecht und geringerer Krankheitsdauer (Tabelle 32), so erhält man doch einen deutlichen Hinweis, dass vor allem Frauen mit kürzerer Krankheitsdauer wesentlich seltener die Behinderungsschwelle mit einem EDSS von 6,0 erreichen.

	Krankheitsdauer bei MX-Start			
	Bis 90 Monate		Über 90 Monate	
	N	%	N	%
Männlich				
EDSS bleibt <6	11	50,0%	8	50,0%
EDSS 6 wird erreicht	11	50,0%	8	50,0%
Patienten	22	100,0%	16	50,0%
Weiblich				
EDSS bleibt <6	20	83,3%	13	37,1%
EDSS 6 wird erreicht	4	16,7%	22	62,9%
Patienten	24	100,0%	35	100,0%
Gesamt	46	100,0%	51	100,0%

Tabelle 32: Behinderung nach fünf Jahren in Abh. von Krankheitsdauer und Geschlecht bei MX-Start bei Patienten mit einem EDSS-Ausgangswert von 0-5,5

ANOVA-Test: Interaktion Krankheitsdauer mit Geschlecht: $p=0,057$ nicht signifikant

Führt man eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durch, so verfehlt die Interaktion von Krankheitsdauer und Geschlecht die Signifikanz knapp ($p=0,057$).

Das heißt, dass es eine deutliche Tendenz gibt, dass Frauen mit kürzerer Krankheitsdauer seltener den EDSS-Wert 6,0 erreichen und somit ein besseres Outcome hinsichtlich der Entwicklung einer manifesten Alltagseinschränkung haben. Statistisch zu beweisen ist dieser Sachverhalt aufgrund der recht kleinen Stichprobe allerdings nicht.

d. Vortherapien und Folgetherapien nach MX sowie Art und Häufigkeit von Komplikationen (Fragenblock 4)

Einige Patienten, die mit MX behandelt wurden, erhielten bereits vor dem zweijährigen MX-Zyklus eine immunmodulatorische Therapie. In diesem Abschnitt des Frageblocks 4 beschäftigen wir uns mit der Frage, ob Patienten, die mit Azathioprin (AZA) vorbehandelt wurden, einen signifikant anderen EDSS-Verlauf in der Folge aufweisen.

Azathioprin zählt, wie oben bereits erwähnt, als Purinanalogon zu den in der MS-Therapie zugelassenen Chemotherapeutika. Durch den zytotoxischen Effekt des Azathioprins bereits vor einer Eskalationstherapie mit dem ebenfalls zytotoxisch wirkenden Medikament MX könnte daher eine verminderte Effektivität von MXT erwartet werden.

Es wurden daher nun die bereits in den Frageblöcken 2 und 3 benutzten kategorisierten EDSS-Gruppen „besser/stabil“ und „Progression“ benutzt um die Anzahl der in eine der beiden Gruppen fallenden Patienten jeweils mit oder ohne Azathioprin-Vorbehandlung zu bestimmen.

Aus der Gruppe der Patienten, die über fünf Jahre nach MX-Ende beobachtet werden konnten, haben 50 von 283 Patienten eine vorangehende Therapie mit Azathioprin erhalten. Aus der Gruppe der 10-Jahres-Beobachtung waren 20 von 126 Patienten mit Azathioprin vorbehandelt. In Tabelle 33 und Tabelle 34 sind nun die kategorisierten Veränderungen des EDSS nach fünf und zehn Jahren in Abhängigkeit von einer Vorbehandlung mit Azathioprin dargestellt.

	Vorbehandlung mit Azathioprin				Gesamt	
	Nein		Ja		N	%
	N	%	N	%		
Besser/Stabil	97	41,6%	18	36,0%	115	40,6%
Progression	136	58,4%	32	64,0%	168	59,4%
Patienten	233	100,0%	50	100,0%	283	100,0%

Tabelle 33: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach fünf Jahren in Abh. von Vorbehandlung mit Azathioprin
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen Folgetherapiegruppen: Chi-Quadrat= 0,54, df=1, p=0,462 nicht signifikant

	Vorbehandlung mit Azathioprin				Gesamt	
	Nein		Ja		N	%
	N	%	N	%		
Besser/Stabil	29	27,4%	6	30,0%	35	27,8%
Progression	77	72,6%	14	70,0%	91	72,2%
Patienten	106	100,0%	20	100,0%	126	100,0%

Tabelle 34: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach zehn Jahren in Abh. von Vorbehandlung mit Azathioprin
Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:
Zwischen Folgetherapiegruppen: Chi-Quadrat= 0,06, df=1, p=0,809 nicht signifikant

Der prozentuale Anteil der Patienten, die mit oder ohne Azathioprin-Vortherapie einen besseren oder stabilen Verlauf nach fünf und zehn Jahren zeigen, ist annähernd gleich. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der EDSS-Entwicklung zwischen Patienten, die mit Azathioprin vorbehandelt wurden.

Insgesamt scheint allerdings eine Vortherapie mit Azathioprin das Auftreten von Komplikationen zu begünstigen. Tabelle 35 ist die Anzahl der Komplikationen mit oder ohne Vorbehandlung mit Azathioprin nach fünf und zehn Jahren zu entnehmen. Es fällt auf, dass sowohl nach fünf, als auch nach zehn Jahren der Anteil der Patienten mit Komplikationen bei vorangehender Azathioprin-Vorbehandlung höher ist als bei Patienten ohne diese Vorbehandlung (36,0% vs. 27,0% nach fünf Jahren, 35,0% vs. 29,2% nach zehn Jahren).

	Komplikation aufgetreten nach 5 J				Gesamt	
	Nein		Ja		N	%
	N	%	N	%		
Mit AZA	32	64,0%	18	36,0%	50	100,0%
Ohne AZA	170	73,0%	63	27,0%	233	100,0%

	Komplikation aufgetreten nach 10 J				Gesamt	
	Nein		Ja		N	%
	N	%	N	%		
Mit AZA	13	65,0%	7	35,0%	20	100,0%
Ohne AZA	75	70,8%	31	29,2%	106	100,0%

Tabelle 35: Anzahl der Komplikationen mit oder ohne Azathioprin-Vortherapie

Schaut man sich nun die Art der Komplikationen in beiden Gruppen näher an, so stellt man fest, dass Infektionen, kardiale Nebenwirkungen und das Auftreten von Neoplasien die drei häufigsten Komplikationen sind.

Die Häufigkeit des Auftretens von Infektionen in der 5-Jahres-Gruppe unterscheidet sich in den Gruppen „mit Azathioprin-Vorbehandlung“ und „ohne Azathioprin-Vorbehandlung“ nicht wesentlich: vier der insgesamt 50 mit Azathioprin vorbehandelten Patienten gegenüber 18 oder 233 nicht Azathioprin-vorbehandelten Patienten entwickelten eine schwere Infektion (8,0% vs. 7,7%). Dies gilt auch für die 10-Jahres-Gruppe (5,0% vs. 9,4%).

Vergleichbar verhält es sich mit der Komplikation „Auftreten von Neoplasien“. Hier gibt es keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit dieser Komplikation.

Lediglich bei der Entwicklung von schweren kardialen Nebenwirkungen und Komplikationen ist ein deutlich höherer Anteil bei Azathioprin-vorbehandelten Patienten gegenüber Patienten ohne diese Vorbehandlung zu verzeichnen: 12,0% in der 5 Jahres-Gruppe bzw. 20,0% in der 10-Jahres-Gruppe gegenüber 4,3% bzw. 4,7%. Somit kommt es bei Patienten mit Azathioprin-Vorbehandlung signifikant häufiger zu kardialen Komplikationen sowohl bereits fünf Jahre nach MX-Ende ($p=0,032$) als auch nach zehn Jahren ($p=0,015$).

Tabelle 36 fasst den Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens der Komplikationen „Infektionen“, „Neoplasien“ und „Kardiale Komplikationen“ mit und ohne Azathioprin-Vorbehandlung zusammen, jeweils für fünf und zehn Jahre nach MX-Ende.

Komplikation „Infektionen“	Mit AZA		Ohne AZA		Signifikanz*	
	N	%	N	%	Chi-quadrat	p
Nach 5 J	4/50	8,0%	18/233	7,7%	0,004	0,95
Nach 10 J	1/20	5,0%	10/106	9,4%	0,42	0,52
Komplikation „Neoplasien“	Mit AZA		Ohne AZA		Signifikanz	
	N	%	N	%	Chi-quadrat	p
Nach 5 J	1/50	2,0%	6/233	2,6%	0,06	0,81
Nach 10 J	0/20	0%	6/106	5,7%	1,19	0,28
Komplikation „Kardial“	Mit AZA		Ohne AZA		Signifikanz	
	N	%	N	%	Chi-quadrat	p
Nach 5 J	6/50	12,0%	10/233	4,3%	4,59	0,032
Nach 10 J	4/20	20,0%	5/106	4,7%	5,93	0,015

Tabelle 36: Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens der Komplikationen „Infektionen“, „Neoplasien“ und „Kardiale Nebenwirkungen“ mit und ohne Azathioprin-Vorbehandlung, fünf und zehn Jahre nach MX-Ende
* **Signifikanztestung:** Die Gruppen „mit AZA-Vorbehandlung“ und „ohne AZA-Vorbehandlung“ unterscheiden sich wie in der Tabelle angezeigt.

Ein weiterer wichtiger Aspekt dieser Arbeit ist die Art und Anzahl der Komplikationen und Nebenwirkungen von MX darzustellen und zu beziffern. Hinsichtlich der Inzidenzraten einiger Komplikationen gibt es - wie in der Einleitung bereits erwähnt - nicht unerheblich differierende Angaben. Insbesondere die Häufigkeiten des Auftretens von kardiotoxischen Nebenwirkungen

und von therapieassoziierten Leukämien sind von großem Interesse, da diese den Einsatz von MX oftmals limitieren.

Tabelle 37 listet die über einen Beobachtungszeitraum von zehn Jahren nach zuvor zumeist zweijährigem MX-Zyklus aufgetretenen Komplikationen und Nebenwirkungen in unserer gesamten Gruppe von 406 Patienten auf. Zu entnehmen sind sowohl Komplikationen, die während des MX-Zyklus aufgetreten sind, als auch in der Zeit danach.

Man erkennt, dass mit der Anzahl von 28 Fällen am häufigsten „Infektionen“ aufgetreten sind. Hier wurden schwere Infektionen jeglicher Art identifiziert, die zu einer Hospitalisierung führten und den Einsatz einer antibiotischen Therapie notwendig machten. 6,9% von insgesamt 406 betrachteten Patienten waren somit von dieser Art der Nebenwirkung betroffen. Dies entspricht einer jährlichen Inzidenzrate (der Beobachtungszeitraum insgesamt betrug 12 Jahre) von 0,6%.

Bereits an zweiter Stelle sind kardiale Reaktionen zu nennen. Zu kardialen Komplikationen wurde insbesondere eine Reduktion der Ejektionsfraktion gezählt, nebst Erstmanifestation einer Herzrhythmusstörung, eines Myokardinfarktes oder einer Kardiomyopathie. Zu den insgesamt 26 aufgetretenen Fällen wurden je zwei Patienten mit einerseits einer schweren Myokarditis und andererseits einer hochgradigen Mitralsuffizienz gezählt. Die zugehörige Inzidenzrate per annum betrug 0,5%.

Zu den weiteren häufigsten Komplikationen gehören nach Häufigkeit absteigend gastrointestinale Nebenwirkungen, die Bildung von Neoplasien, Thrombosen, Entwicklung einer Psychose sowie gynäkologische Begleiterscheinungen.

Art der Nebenwirkung	Anzahl	Prozentualer Anteil von 406	Inzidenzrate p.a.
Infektionen	28	6,9 %	0,6%
Kardiale Komplikationen	26	6,4 %	0,5%
Gastrointestinale NW	17	4,2 %	0,4%
Neoplasien	11	2,7 %	0,2%
Thrombosen	11	2,7 %	0,2%
Psychose	4	1,0 %	0,1%
Gynäkologische NW	3	0,7 %	0,1%
Andere *	11	2,7 %	0,2%

Tabelle 37: Aufgetretene Nebenwirkungen bei MX

*) Andere: Alopecie (2x); Schlafapnoe-Syndrom; Entwicklung einer fokalen Epilepsie; Hygrome (4x); primäre biliäre Zirrhose; Lungenemphysem; Spondylolisthesis.

Auffällig ist, dass eine therapieassoziierte Leukämie nicht zu identifizieren gewesen ist. In der Literatur werden die Inzidenzraten einer akuten myeloischen Leukämie zwischen 0,25% und 0,74% angegeben^{103 101}. Dies entspricht einem Auftreten dieser Komplikation bei zwei von 802 Patienten bzw. einem von 135 Patienten. Es ist dennoch zu konstatieren, dass in unserem Patientenpool von 406 Patienten bislang keine Leukämien aufgetreten sind.

In elf Fällen ist es zu einer Erstmanifestation einer Neoplasie gekommen. Zu den Neoplasien zählten bös- und gutartige Tumoren jeglicher Art. Eine Auflistung der entstandenen Neoplasien zeigt Tabelle 38.

Art der Neoplasie	Geschlecht	Alter bei MX-Start	Zeitpunkt der Diagnose (kum. Gesamtdosis MX)
Ovarial-CA mit Peritonealcarcinose	Weiblich	31	Nach 1.Gabe MX (10mg/m ² KOF)
Colon-CA	Weiblich	27	2 Jahre nach Ende MX (96mg/m ² KOF)
Olfaktoriusmeningeom	Weiblich	67	1,5 Jahre nach Ende MX (96mg/m ²)
Basaliom	Weiblich	46	Nach 6. Gabe MX (48mg/m ²)
Endometrium-CA	Weiblich	37	5,5 Jahre nach MX (96mg/m ²)
Bronchial-CA mit LK-Metastasen	Männlich	45	Nach 6. Gabe MX (48mg/m ²)
Barrett-Ösophagus	Männlich	58	3,5Jahre nach Ende MX (98mg/m ²)
Ovarial-CA	Weiblich	42	4 Jahre nach MX (48mg/m ²) *
Vulva-CA	Weiblich	63	6,5 Jahre nach MX (96mg/m ²)
Malignes B-Zell-Lymphom des ZNS	Weiblich	61	Nach 9 Gaben MX (72mg/m ²)
Prostata-CA	Männlich	62	4 Jahre nach MX (48mg/m ²) **

Tabelle 38: Aufgetretene Neoplasien bei MX (N=11)

*) In diesem Fall wurde MX bereits nach sechs Gaben MX abgesetzt bei rezidivierenden Bronchopneumonien (kum. Gesamtdosis: 48mg/m²)

***) Hier wurde bereits nach 6 Gaben MX mit der Therapie bei Progredienz / Unwirksamkeit aufgehört (kum. Gesamtdosis: 48mg/m²)

In der Folge wurde der Versuch durchgeführt, das Auftreten von Komplikationen je nach Patient möglicherweise zu antizipieren, um somit eine bessere individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung vornehmen zu können. Hierfür wurde betrachtet, ob Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer oder der Ausgangs-EDSS Prädiktoren für die Entwicklung einer der oben erwähnten Komplikationen ist.

In Tabelle 39 sieht man die Mittelwerte von Ausgangs-EDSS, Alter in Jahren und Krankheitsdauer bis MX-Start bei Patienten, die eine Komplikation entwickelt haben im Vergleich zu Patienten ohne Komplikation.

Bei den männlichen Patienten ist auffallend, dass zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung mit MX ein höherer EDSS-Ausgangswert, ein höheres Lebensalter und eine längere Krankheitsdauer scheinbar die Entwicklung einer Komplikation in Folge begünstigen. In der Gruppe der männlichen Patienten mit Komplikation sind alle drei Parameter deutlich erhöht im Vergleich zu männlichen Patienten ohne Komplikation.

Bei den weiblichen Patienten ist dieser Unterschied, mit Ausnahme eines gering erhöhten mittleren Lebensalters bei Patientinnen mit Komplikation, nicht evident.

	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	Komplikationen		Komplikationen		Komplikationen	
	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
EDSS-Ausgangswert	5,6	6,3	5,9	5,9	5,8	6,1
Alter (Jahre)	43,5	45,7	44,0	45,5	43,8	45,6
Krankheitsdauer (Monate)	113,4	137,6	131,7	128,3	125,5	132,0

Tabelle 39: Häufigkeiten von Komplikationen in Abh. von EDSS-Ausgangswert, Alter, Krankheitsdauer und Geschlecht (Mittelwerte)

Es wurde eine Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren für Komplikationen durchgeführt, in der die Aspekte Geschlecht, Alter, Ausgangs-EDSS und Krankheitsdauer bis MX-Start verglichen wurden. Die Ergebnisse zeigt Abbildung 1.

Nach diesen Ergebnissen scheint die Häufigkeit von Komplikationen unabhängig von Geschlecht, Alter (gruppiert), Krankheitsdauer (gruppiert) und EDSS-Ausgangswert zu sein: es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Auch durch die multivariate Analyse wird bestätigt, dass Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer und Ausgangs-EDSS keine Prädiktoren für Komplikationen sind.

Cox Proportional Hazard Regressionsanalyse zur Vorhersage von „Komplikationen“ (allgemein)
 Prädiktoren: Alter, Geschlecht, EDSS-Ausgangswert, Krankheitsdauer

Beginning Block Number 0. Initial Log Likelihood Function

-2 Log Likelihood 1273,347

Beginning Block Number 1. Method: Enter

Variable(s) Entered at Step Number 1..

ALTER Alter (Jahre)
 SEX Geschlecht
 EDSS_A EDSS-Ausgangswert
 KH_DAUER Krankheitsdauer (Monate)

Coefficients converged after 3 iterations.

-2 Log Likelihood 1269,179

	Chi-Square	df	Sig
Overall (score)	4,141	4	,3873
Change (-2LL) from Previous Block	4,168	4	,3837
Previous Step	4,168	4	,3837

----- Variables in the Equation -----

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
ALTER	,0075	,0096	,6024	1	,4377	,0000	1,0075 (nicht signifikant)
SEX	-,1937	,1990	,9481	1	,3302	,0000	,8239 (nicht signifikant)
EDSS_A	,0986	,0735	1,8027	1	,1794	,0000	1,1037 (nicht signifikant)
KH_DAUER	1,031E-04	,0014	,0055	1	,9407	,0000	1,0001 (nicht signifikant)

Abbildung 1: Regressionsanalyse zur Bestimmung von Prädiktoren für Komplikationen

Während der Nachbeobachtungsphase wurden nicht nur unter anderem aufgetretene Komplikationen und der EDSS-Verlauf beobachtet, sondern auch die nach dem MX-Zyklus verabreichten medikamentösen MS-Therapien.

Die nach Häufigkeit absteigend sortierten unterschiedlichen Folgetherapien nach dem MX-Zyklus sind in Tabelle 40 gezeigt. Hier wurden sämtliche Folgetherapien verzeichnet, die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten verabreicht wurden. Da über den Beobachtungszeitraum von zehn Jahren zum Teil auch mehr als eine Folgetherapie nacheinander etabliert wurde, bezieht sich die prozentuale Angabe in der Tabelle auf die Gesamtzahl der Patienten von 406 und kann 100% übersteigen.

Es ist ersichtlich, dass 109 Patienten (26,8%) keine Folgetherapie nach MX erhalten haben. Auf den überwiegenden, restlichen Teil der 406 Patienten (73,2%) entfallen daher die in der Tabelle benannten Therapien.

Zahlenmäßig am häufigsten wurden Azathioprin und Immunglobuline nach Beendigung des MX-Zyklus eingenommen.

In absteigender Häufigkeit folgten Cyclophosphamid, Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Ciclosporin und Rituximab als eingesetzte Folgetherapien.

Bei 13 Patienten (3,2%) ist eine Plasmapherese nach MX notwendig gewesen.

	N	%
Keine	109	26,8%
Azathioprin	74	18,2%
Immunglobulin	74	18,2%
Cyclophosphamid	70	17,2%
Interferon	64	15,8%
Natalizumab	45	11,1%
Glatirameracetat	31	7,6%
Ciclosporin	21	5,2%
Rituximab	17	4,2%
Plasmapherese	13	3,2%
Patienten	406	100,0%

Tabelle 40: Unterschiedliche etablierte Folgetherapien nach MX, nach Häufigkeit sortiert. Zum Teil wurden mehrere Folgetherapien nacheinander durchgeführt; die prozentuale Anzahl kann daher 100% übersteigen.

e. Krankheitsverlauf und Überlebensraten bei Patienten, die IFN-β nach MX erhalten haben sowie 10-Jahres-Überlebensraten insgesamt (Fragenblock 5)

Nach den 2011 veröffentlichten Langzeitdaten der Betaferon-Zulassungsstudie¹⁰⁵ scheint es einen deutlichen Benefit hinsichtlich Überlebensrate nach 20 Jahren für Patienten zu geben, die frühzeitig und langfristig mit IFN-β behandelt wurden. Nun liegt die Frage nahe, ob es einen ähnlichen positiven Effekt für Patienten gibt, die mit MX behandelt wurden und gleichsam als Deeskalation in der Folge IFN-β erhalten haben.

Daher wurden Patienten der Beobachtungsgruppen über fünf Jahre und über zehn Jahre untersucht, die entweder IFN-β als Therapie nach MX erhalten haben oder nicht. Diese beiden Patientengruppen wurden hinsichtlich der kategorisierten EDSS-Veränderungen „besser/stabil“ und „Progredienz“ verglichen.

Bei den Ergebnissen war zu verzeichnen, dass 51 der 283 über fünf Jahre nachbeobachteten Patienten IFN-β als Folgetherapie erhalten haben. Von den 232 nicht mit IFN-β behandelten Patienten war der EDSS-Verlauf in 62,1% der Fälle nach fünf Jahren deutlich progredient, d.h. verschlechtert. Bei Patienten mit IFN-β als Therapie in Folge eines MX-Zyklus kam es lediglich in 47,1% der Fälle zu einer Progredienz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 41 zusammengefasst. Nach fünf Jahren zeigte sich somit in der Gruppe der mit IFN-β therapierten Patienten ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einem verbesserten oder stabilen EDSS und ein signifikant niedrigerer Anteil an progredienten EDSS-Verläufen.

	INF-β Folgetherapie				Gesamt	
	Nein		Ja		N	%
	N	%	N	%		
Besser/Stabil	88	37,9%	27	52,9%	115	39,6%
Progression	144	62,1%	24	47,1%	168	60,4%
Patienten	232	100,0%	51	100,0%	283	100,0%

Tabelle 41: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach fünf Jahren in Abh. von INF-β Folgetherapie

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen Folgetherapiegruppen: Chi-Quadrat= 3,91, df=1, p=0,048 **signifikant**

Auch die Entwicklung des EDSS nach zehn Jahren bestätigt diesen günstigeren Krankheitsverlauf bei Patienten mit IFN-β Folgetherapie. Nach zehn Jahren weisen 51,6% der Patienten mit IFN-β Therapie einen besseren oder stabilen EDSS auf, wohingegen dieser Anteil

bei Patienten ohne IFN- β nach MX bei lediglich 20,0% liegt. Auch hier belegt Tabelle 42, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen gibt in Bezug auf die EDSS-Verläufe.

	INF- β Folgetherapie				Gesamt	
	Nein		Ja		N	%
	N	%	N	%		
Besser/Stabil	19	20,0%	16	51,6%	35	27,8%
Progression	76	80,0%	15	48,4%	91	72,2%
Patienten	95	100,0%	31	100,0%	126	100,0%

Tabelle 42: Veränderungen des EDSS (kategorisiert) nach zehn Jahren in Abh. von INF- β Folgetherapie

Die EDSS-Veränderungen unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen Folgetherapiegruppen: Chi-Quadrat= 11,64, df=1, p<0,001 **signifikant**

Die Hypothese, eine IFN- β Folgetherapie nach MX stabilisiere den weiteren klinischen Verlauf deutlich, kann somit bestätigt werden.

Die Tendenz dafür zeichnet sich signifikant bereits nach fünf Jahren ab. Nach zehn Jahren ist der Unterschied bezüglich EDSS-Stabilität signifikant.

Nun schließt sich die Frage an, ob eine Folgetherapie mit IFN-β nicht nur einen stabilen EDSS-Verlauf begünstigt, sondern auch die Überlebensrate nach zehn Jahren signifikant erhöht.

Mit dem Ergebnis dieser Überprüfung befasst sich Tabelle 43. Hier entnimmt man die Anzahl der verstorbenen Patienten nach zehn Jahren jeweils in der Gruppe der Patienten, die IFN-β nach MX erhalten haben und keine IFN-β Folgetherapie aufwiesen.

Von insgesamt 20 verstorbenen Patienten hatten drei Patienten eine IFN-β Folgetherapie, 17 Patienten waren ohne diese Therapie geführt worden. Gleichsam verstarben demnach drei von insgesamt 31 mit IFN-β therapierten Patienten (9,7%), wohingegen der Anteil von 17 verstorbenen Patienten von insgesamt 95 Patienten ohne IFN-β im Vergleich höher ist (17,9%).

Die Unterschiede erreichten allerdings keine Signifikanz.

	Patient verstorben				Gesamt	
	Nein		Ja		N	%
	N	%	N	%		
IFN-β Folgetherapie						
nein	78	73,6%	17	85,0%	95	
ja	28	26,4%	3	15,0%	31	
Patienten	106	100,0%	20	100,0%	126	100,0%

Tabelle 43: Folgetherapie/Deeskalation mit INF-β nach MX-Therapie

Die Überlebensraten unterscheiden sich wie folgt:

Zwischen Folgetherapiegruppen: Chi-Quadrat = 1,18, df=1, p=0,277 nicht signifikant

Dennoch gibt es offensichtlich eine gewisse niedrigere Sterberate bei IFN-β folgetherapierten Patienten. Bereits nach fünf Jahren lässt sich eine Tendenz diesbezüglich ableiten: 0 von 51 Patienten mit IFN-β nach MX sind verstorben (100% Überlebende) gegenüber sieben verstorbenen Patienten aus insgesamt 232 Patienten ohne IFN-β (97,8% Überlebende).

Es gibt also eine 2,2%ige absolute Risikoreduktion (ARR) zugunsten der Patienten mit IFN-β Folgetherapie nach fünf Jahren.

Tabelle 44 fasst diesen Sachverhalt sowohl für die 5-Jahres- als auch für die 10-Jahres-Daten zusammen.

Nach zehn Jahren beträgt der Anteil Überlebender in der Gruppe der mit IFN-β behandelten Patienten 90,3%. Bei Patienten ohne IFN-β beträgt dieser Anteil nur noch 82,1%.

Die absolute Risikoreduktion von 8,2% ist hier bereits deutlicher ausgeprägt.

Die number needed to treat in der 10-Jahres-Gruppe, also die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, damit ein Patient weniger stirbt, beträgt 13.

	INF- β Folgetherapie	Keine INF- β Folgetherapie	Gesamt
Anzahl N nach 5 J	51	232	283
Verstorbene nach 5 J	0	7	7
% Überlebende nach 5 J	100,0%	97,8%	98,2%
ARR	2,2%		
NNT	45,5		
Anzahl N nach 10 J	31	95	126
Verstorbene nach 10 J	3	17	20
% Überlebende nach 10 J	90,3%	82,1%	84,1%
ARR	8,2%		
NNT	12,2		

Tabelle 44: Vergleich der Anzahl der Verstorbenen nach fünf und zehn Jahren mit und ohne INF- β Folgetherapie. ARR=absolute Risikoreduktion. NNT= number needed to treat, Anzahl der notwendigen Behandlungen.

Im Vergleich zu Patienten ohne IFN- β Folgetherapie hat eine Folgetherapie mit IFN- β demnach eine 8,2%ige absolute Risikoreduktion hinsichtlich Sterblichkeit nach zehn Jahren.

Abbildung 2 zeigt den prozentualen Anteil der lebenden Patienten mit und ohne IFN- β -Folgetherapie nach fünf und zehn Jahren. Der erhöhte Anteil lebender Patienten mit IFN- β Folgetherapie gegenüber Patienten ohne IFN- β in der Folge ist als absolute Risikoreduktion von 8,2% graphisch dargestellt. Zum Vergleich sind zudem die Werte aus der Betaferon-Zulassungsstudie mit dargestellt.

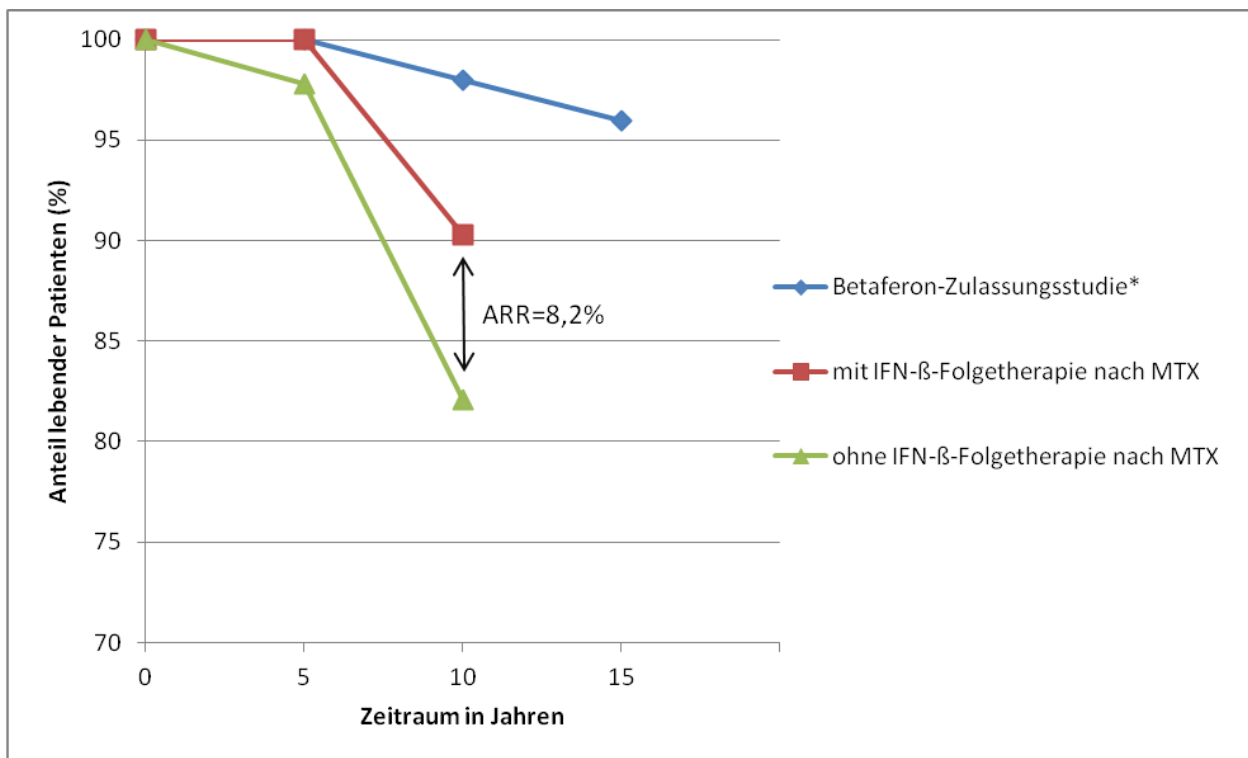


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der lebenden Patienten mit und ohne IFN- β -Folgetherapie nach fünf und zehn Jahren und Vergleich mit der Betaferon-Zulassungsstudie¹⁰⁵. ARR=absolute Risikoreduktion.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist als retrospektive Analyse sämtlicher vorliegender Daten von Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 01.01.2011 in unserem zertifizierten MS-Zentrum dauerhaft betreut und mit dem Medikament MX behandelt worden sind, zu sehen.

Je nach Zeitpunkt der ersten Verabreichung von MX konnten die insgesamt 406 identifizierten Patienten, die MX erhalten haben, über unterschiedliche Zeitspannen beobachtet werden.

Mehrere Publikationen verschiedener Autoren belegten bereits die Annahme, dass die Effektivität und Wirkung von MX noch Monate über die Verabreichung hinaus andauern^{106,107}.

Daher wurden in dieser Arbeit, gleichsam als Einschlußkriterium, Patienten betrachtet, die sich über mindestens ein Jahr nach Beendigung des MX-Zyklus in unserer ständigen klinischen Betreuung befanden. Für jeden der 406 identifizierten Patienten traf dieser Sachverhalt zu. Aufgrund der oben erwähnten unterschiedlichen Erstgaben von MX wurden neben der Patientengruppe, bei denen eine einjährige Nachbeobachtungsphase möglich war, zwei weitere Gruppen erstellt. Zum Einen wurden von den insgesamt 406 Patienten 283 erfasst, die mindestens über fünf Jahre nach MX-Ende in unserer Betreuung standen und weiterhin war es bei 126 Patienten möglich, den klinischen Verlauf über zehn Jahre nach Beendigung von MX mit zu verfolgen. Mit Hilfe dieser beiden Patientengruppen sollten insbesondere die Fragen nach einer mittel- und langfristigen Effektivität von MX beantwortet werden sowie Nebenwirkungen und Komplikationen nicht nur während der MX-Therapie, sondern auch lange Zeit nach MX-Ende erfasst werden.

Die vier bislang einzigen randomisierten Studien zur Wirksamkeit von MX beschäftigten sich mit Patienten, die eine RRMS oder SPMS aufwiesen. Es gibt jedoch auch Studien, die den Effekt von MX bei Patienten mit PPMS als durchaus positiv darstellen¹⁰⁸. In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit befanden sich daher Patienten aus den Formen RRMS, SPMS, PPMS und PRMS. Aus den **Ergebnissen zu Fragenblock 1**, der sich vornehmlich mit den demographischen und epidemiologischen Daten befasst, ist zu entnehmen, dass insgesamt 248 Patienten eine RRMS, 140 Patienten eine SPMS und 18 Patienten eine PPMS oder PRMS aufwiesen. Der Mittelwert des Alters zu Beginn der MX-Therapie lag bei den RRMS-Patienten bei 42,7 Jahren am niedrigsten. Patienten mit einer SPMS hatten ein Durchschnittsalter von 46,5 Jahren und Patienten der PPMS/PRMS-Gruppe zeigten mit 49,8 Jahren das durchschnittlich höchste Alter. In der Gesamtgruppe von 406 Patienten waren 143 männlichen (35,2%) und 263 weiblichen

Geschlechts (64,8%). Die Geschlechtsverteilung in den unterschiedlichen Verlaufsformen war in allen drei Gruppen (RRMS, SPMS und PPMS/PRMS) annähernd ähnlich: etwa ein Drittel der Patienten waren Männer (36,3% bei RRMS, 33,6% bei SPMS und 33,3% bei PPMS/PRMS). Zur durchschnittlichen Krankheitsdauer in Monaten bis zu dem Start mit MX ist erwähnenswert, dass dieser Wert in der Gruppe PPMS/PRMS mit 134,3 Monaten an niedrigsten lag. Patienten mit einer RRMS bzw. SPMS zeigten dagegen mittlere Krankheitsdauern von 124,0 Monaten bzw. 134,3 Monaten. Möglicherweise liegt dies an den durchaus vorhandenen Therapieoptionen für RRMS oder SPMS Patienten, bevor eine Eskalation mit MX in Betracht gezogen wird. Andererseits kann auch die höhere kontinuierliche jährliche Progressionsrate bei PPMS/PRMS Patienten ein Grund für eine frühzeitigere Therapie mit MX in dieser Patientengruppe sein.

Über die Jahre 1990 bis 2011 gesehen hat sich das durchschnittliche Alter zu Beginn der MX-Therapie jedenfalls stetig erhöht. Lag es 1990 noch bei 41,1 Jahren, so betrug das Durchschnittsalter 2011 in unserer Patientengruppe bereits 48,0 Jahre. Auch hier sind möglicherweise in diesem Zeitabschnitt entstandene Therapiealternativen ein Grund für diese Entwicklung.

Um eine möglichst valide Aussage über den weiteren, langfristigen klinischen Verlauf nach einer MX-Eskalation zu machen, sollten neben der kontinuierlichen Patientenbetreuung nach standardisiertem Protokoll auch die Aspekte der mittleren kumulativen Gesamtdosis des applizierten MX und die Therapieabbrüche berücksichtigt werden.

Gerade die Veröffentlichungen, die die Langzeiteffekte von MX und das Auftreten von Komplikationen und Nebenwirkungen nach MX in retrospektiven, multizentrischen Studien untersuchten, weisen zum Teil deutlich unterschiedliche Werte bezüglich der mittleren kumulativen MX-Gesamtdosis auf. In der Arbeit von Ghalie et al.¹⁰⁹ beträgt die mittlere kumulative Gesamtdosis der untersuchten Patienten 60mg/m², während sowohl bei Ellis et al.¹¹⁰ als auch bei Stroet et al.¹¹¹ die Gesamtdosen bei 74,2mg/m² bzw. 72,4mg/m² höher liegen.

Da sowohl eine höhere MX-Dosis zu signifikant reduzierten Progressionsraten führte¹¹² und einige Nebenwirkungen mit der kumulativen Gesamtdosis zu korrelieren scheinen¹¹³, ist eine Bewertung des klinischen Verlaufs und des Auftretens von Nebenwirkungen stets in Anbetracht der mittleren kumulativen Gesamtdosis MX durchzuführen.

In dieser Arbeit betrug die mittlere kumulative Gesamtdosis des MX 81,7mg/m² (SD 25,3mg/m²). Die Maximaldosis von 96mg/m² wurde nicht überschritten.

In 88 Fällen (21,7%) kam es zu einer vorzeitigen Beendigung des MX-Zyklus. Diese 88 Abbrüche sind in 52 Fällen durch aufgetretene Nebenwirkungen, in 23 Fällen durch eine weitere

deutliche Progredienz und in 13 Fällen durch einen Patientenwunsch begründet. Kritisch betrachten sollte man in diesem Kontext die 13 Fälle, in denen der Patientenwunsch ausschlaggebend für das Absetzen von MX gewesen ist. In diesen Fällen ist nicht auszuschließen, dass eventuell doch eine Nebenwirkung oder Unverträglichkeit von MX aufgetreten ist, die den Patienten bewegte, den Wunsch zur Beendigung der MX-Therapie zu äußern. Möglicherweise hätten hier Patientenfragebögen zur Verträglichkeit und Zufriedenheit mit der MX-Therapie hilfreich sein können, differenziertere Rückmeldungen zu erhalten.

Neben der kumulativen Gesamtdosis ist mit der mittleren Beobachtungszeit nach MX-Ende ein weiterer beeinflussender Faktor vorhanden um den langfristigen klinischen Verlauf der Patienten zu beurteilen. Die meisten der aktuell vorliegenden Studien, die langfristige Effekte von MX mit längeren Beobachtungszeiträumen untersuchten, fokussierten sich auf Komplikationen und Nebenwirkungen (wie z.B. das Auftreten einer therapieassoziierten AML oder kardiotoxische Nebenwirkungen)^{114,115,116}. Zudem gab es nur in einer der vier oben erwähnten randomisierten Studien, die die Wirksamkeit von MX anhand EDSS-Entwicklung und Schubratenreduktion belegten, nämlich der italienischen Studie von Millefiorini et al.¹¹⁷, eine 2-jährige Nachbeobachtungsphase nach letzter MX-Infusion.

In dieser Arbeit betrug die mittlere Zeit der Beobachtung nach der letzten MX-Gabe 75,3 Monate (6,3 Jahre). Für das Kollektiv der Patienten, die über mindestens zehn Jahre nach MX betreut wurden, ergab sich eine Zeit von 122,3 Monaten (10,2 Jahre).

In Anbetracht der potentiell auftretenden durchaus schwerwiegenden Komplikationen bei einer MX-Therapie ist es hilfreich, eine sinnvolle individuelle Nutzen/Risiko-Abwägung durchführen zu können und zumindest tendenziell eine Aussage machen zu können, welche Art von Patienten von MX profitieren.

Die **Ergebnisse aus Fragenblock 2** sollten auf diese Fragen eine Antwort geben.

Zunächst stellte sich die Frage, ob es signifikante Unterschiede im EDSS-Verlauf zwischen Männern und Frauen gibt. Betrachtet man den quantitativen EDSS-Wert und die Differenzen im EDSS Wert ein, fünf und zehn Jahre nach MX-Beendigung im Vergleich zum EDSS-Wert unmittelbar vor MX-Beginn, so steigt der quantitative EDSS-Wert bei Frauen nach einem, fünf und zehn Jahren langsamer an als bei Männern. Die Differenz im EDSS-Wert nach 1 Jahr betrug bei Männern 0,33 und bei Frauen 0,03, nach fünf Jahren bei Männern 0,84 und bei Frauen 0,51. Die Differenzen unterschieden sich somit im t-Test zwischen Männern und Frauen nach einem

und fünf Jahren signifikant ($p < 0,001$; $p = 0,018$). Nach zehn Jahren war ein Unterschied immer noch vorhanden (Differenz für Männer 1,55; für Frauen 1,09), die Differenzen unterschieden sich allerdings nicht signifikant ($p = 0,115$).

Auch bei einer Kategorisierung des EDSS-Verlaufs in einen besseren, stabilen und verschlechterten Wert erhielt man vergleichbare Ergebnisse. Einen signifikanten Unterschied zeigte ein Vergleich nach einem Jahr: 39,2% der Männer wiesen einen verschlechterten EDSS im Vergleich zum EDSS-Wert vor Beginn mit MX auf, während bei Frauen dieser Anteil bei 30,0% lag ($p = 0,031$). Auch nach fünf und zehn Jahren hatten Männer prozentual gesehen häufiger einen verschlechterten EDSS, dieser Unterschied zeigte allerdings keine Signifikanz.

Die multiple Regressionsanalyse identifizierte das Geschlecht als signifikanten Prädiktor hinsichtlich EDSS-Veränderungen nach fünf Jahren. Zumindest für den Zeitraum ein bis fünf Jahre nach MX-Ende kann daher postuliert werden, dass Frauen einen signifikant stabileren EDSS-Verlauf nach MX zeigen als Männer und damit mutmaßlich auch ein größeres Benefit aus der Therapie ziehen.

In Bezug auf das Lebensalter bei Therapiestart und die mittlere Krankheitsdauer bis zum Beginn mit MX ergaben die erhobenen Daten einen Vorteil für Patienten mit jüngerem Lebensalter (< 30 Jahren) und kürzerer Krankheitsdauer (< 90 Monate) bei Therapiebeginn. Nach einem, fünf und zehn Jahren ist der prozentuale Anteil der Patienten mit einem verbesserten EDSS in der Gruppe der Patienten unter 30 Jahren und in der Gruppe der Patienten mit einer Krankheitsdauer unter 90 Monaten jeweils am höchsten. Es gibt demzufolge die Tendenz, dass die Effektivität von MX bei jüngeren Patienten mit einer kürzeren Krankheitsdauer größer zu sein scheint. Statistische Signifikanz erreichten die Daten bezüglich Alter und Krankheitsdauer nicht.

Aus den vorausgegangenen Studien ist ein großer therapeutischer Nutzen von MX vor allem bei schweren Verlaufsformen von RRMS und SPMS belegt^{118, 119}. Die Frage, ob Patienten mit normaler Krankheitsprogression oder mit hoher Krankheitsprogression mittel- und langfristig mehr von einer MX-Therapie profitieren, ist bislang nicht hinreichend beantwortet.

Bei Patienten mit einer progredienten Verlaufsform der MS beträgt nach Weinshenker et al.¹²⁰ die durchschnittliche Verschlechterung des EDSS 0,5 Punkte/Jahr. Da in dieser Arbeit sowohl Patienten mit RRMS und SPMS als auch Patienten mit PPMS und PRMS untersucht wurden, erfolgte ein Vergleich zwischen Patienten mit niedriger jährlicher Progressionsrate einerseits und hoher Progressionsrate andererseits vor Beginn der MX-Therapie. In der Gesamtgruppe von 406 Patienten lag die durchschnittliche jährliche Progressionsrate insgesamt bei 0,90, der Median

betrug 0,60. Daher wurden Patienten mit einer Progressionsrate von bis zu 0,6 EDSS-Punkte/Jahr mit Patienten mit einer Rate von mehr als 0,6 EDSS-Punkten/Jahr verglichen.

Es gab einen signifikanten Unterschied in der EDSS-Veränderung nach einem und fünf Jahren. Patienten mit einer höheren jährlichen Progressionsrate wiesen deutlich häufiger einen stabilen oder verbesserten EDSS als Patienten mit niedriger Progression auf (nach einem Jahr 71,7% vs. 62,0%, $p=0,038$; nach fünf Jahren 46,1% vs. 34,4%, $p=0,046$). In der Gruppe der 10-Jahres-Daten haben sich die Werte angeglichen (27,5% vs. 28,1%, $p=0,947$).

Zumindest für den mittelfristigen Verlauf bis fünf Jahre nach MX-Ende ist somit die Wirksamkeit von MX vor allem bei Patienten, die eine schwerere Verlaufsform der MS mit höheren jährlichen Progressionsraten aufweisen, größer. Dieses Ergebnis steht durchaus im Einklang mit der in der Einleitung erwähnten Annahme, dass MX bei Patienten, bei denen neurodegenerative Prozesse ohne Zeichen einer akuten, floriden Reaktion im Vordergrund stehen, einen wesentlich geringeren Effekt hat.

Möglicherweise profitieren dennoch einige Patienten mit milderem MS-Verläufen von einer MX-Behandlung. Zu diesem Sachverhalt sind noch Studien notwendig.

Betrachtet man unabhängig von der Progressionsrate nun den Ausgangs-EDSS zu Beginn einer MX-Therapie, so belegte die Studie von Le Page 2007, dass Patienten mit einem niedrigeren EDSS-Wert zu Beginn der Therapie eine bessere Behandlungswirkung aufweisen¹²¹. Basierend auf dieser Annahme schien die Fragestellung interessant, welche Effektivität MX als Eskalationstherapie bei weniger betroffenen Patienten mit einem EDSS von 0-5,5 je nach Geschlecht, Alter und Krankheitsdauer hat. Aus dem Gesamtpool wurden insgesamt 97 Patienten mit einem initialen EDSS-Wert zwischen 0 und 5,5 identifiziert, die mindestens über einen Zeitraum von fünf Jahren nach Beendigung des MX-Zyklus beobachtet wurden.

Die **Ergebnisse aus Fragenblock 3** beschäftigten sich mit der Hypothese, ob männliche Patienten mit höherem Lebensalter und einer längeren Krankheitsdauer ein höheres Risiko einer Krankheitsprogression und der Entwicklung einer einschränkender Behinderung haben.

Bislang gibt es noch keine großen Studien oder Publikationen, die sich speziell mit der Wirkung von MX bei weniger betroffenen MS-Patienten beschäftigten. Die in diesem Fragenblock beobachteten Patienten mit einem EDSS von 0-5,5 sind ohne Gehhilfe für mindestens 100 Meter gehfähig und besitzen demnach noch eine gewisse Selbständigkeit und ein moderates Maß an Lebensqualität. Vor allem bei diesen Patienten scheint, in Anbetracht der zwar seltenen, aber zum Teil lebensgefährlichen Nebenwirkungen von MX, eine akribische Nutzen-Risiko-

Abwägung mit Hilfe einer Aussage, welche Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer mehr von einer MX-Therapie profitieren, äußerst sinnvoll.

Die Ergebnisse zeigen, dass Geschlecht und Alter, jeweils separat geprüft, nach fünf Jahren keinen Einfluss auf die EDSS-Progression und auf das Erreichen der Behinderungsschwelle eines EDSS von 6,0 haben. Frauen (59,3%) weisen zwar im Gegensatz zu Männern (63,3%) weniger häufig eine EDSS-Progression auf und erreichen seltener einen EDSS-Wert von 6,0 (44,1% vs. 50,0%), diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Le Page¹²², die einen Behandlungsvorteil bei jüngeren Patienten erwiesen, konnte dem Alter bei MX-Start in unserem Patientenpool hinsichtlich Progression und Erreichen eines EDSS-Wertes von 6,0 keine signifikante Bedeutung zugemessen werden. Bei diesem Vergleich ist allerdings kritisch anzumerken, dass die Patienten in der erwähnten Studie von Le Page einerseits zusätzlich 1g Methylprednisolon monatlich zu MX erhielten und andererseits nicht nur Patienten mit einem EDSS von 0-5,5 betrachtet wurden. Eine längere Krankheitsdauer von mehr als 90 Monaten bis zum MX-Start führt hingegen einerseits zu signifikant höheren Progressionsraten und andererseits zu einem signifikant häufigeren Erreichen eines EDSS-Wertes von 6,0 nach fünf Jahren. Somit ist ein frühzeitiges Einsetzen von MX im Krankheitsverlauf der MS als sinnvoll zu betrachten, vor allem wenn gleichzeitig hohe jährliche Progressionsraten und somit ein besonders aggressiver Verlauf der Erkrankung vorliegen.

Die in diesem Frageblock abschließend durchgeführte Varianzanalyse (ANOVA) untersuchte die Interaktion von Geschlecht und Krankheitsdauer in Bezug auf Erreichen der Behinderungsschwelle. Obwohl die Signifikanz hier knapp verfehlt wurde ($p=0,057$), besteht eine deutliche Tendenz, dass vor allem Frauen mit kurzer Krankheitsdauer seltener einen EDSS von 6,0 erreichen.

Neben diesem Versuch, anhand klinischer Verlaufsbeobachtungen und epidemiologischer Daten Patientengruppen zu identifizieren, bei denen eine größere Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie mit MX besteht, gibt es durchaus auch erwähnenswerte pharmakogenetische Ansätze, die Rückschlüsse auf die individuelle Wirksamkeit von MX im Sinne einer Nutzen/Risiko-Stratifizierung für einzelne Patienten liefern.

So konnten Chan A et al.¹²³ bestimmte Transportproteine -sogenannte ATP-binding-cassette-transporters ABCB1 und ABCG2- identifizieren, die bei unterschiedlichen Patienten die jeweiligen Wirkeffekte von MX entscheidend beeinflussen. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Transportproteine für einen Efflux von MX aus der Zelle verantwortlich sind.

Patienten, die ein genotypisches Muster aufweisen, das mit einer verringerten ABCB1/ABCG2-Funktion assoziiert ist und demnach durch den reduzierten Efflux von MX aus der Zelle höhere MX-Konzentrationen aufgebaut werden können, wiesen in einer retrospektiven Analyse mit 155 MX-therapierten Patienten eine signifikant bessere Wirksamkeit von MX auf.

Mit unterschiedlichen Vor- und Folgetherapien bei MX sowie Art und Häufigkeit von Komplikationen und Langzeitnebenwirkungen beschäftigen sich die **Ergebnisse aus Fragenblock 4**.

Zunächst wurde besonderes Augenmerk auf eine Therapie mit Azathioprin vor MX-Beginn gelegt. Das Immunsuppressivum Azathioprin galt lange Zeit als adäquate Alternative zu IFN- β . Daten belegen eine deutliche Schubratenreduktion gegenüber Plazebo in den ersten drei Jahren der Therapie sowie einen Vorteil von Azathioprin-behandelten Patienten hinsichtlich der Verhinderung einer weiteren Krankheitsprogression¹²⁴.

Limitiert wird der Einsatz von Azathioprin allerdings durch ein erhöhtes Krebsrisiko in Abhängigkeit von Therapiedauer und Kumulativdosis¹²⁵. Insbesondere Patienten, die mehr als zehn Jahre Azathioprin eingenommen haben und die kumulative Dosis 600g übersteigt, haben ein erhöhtes Risiko, Malignome zu entwickeln¹²⁶. In diesem Kontext wurde der Frage nachgegangen, ob Azathioprin-vorbehandelte Patienten durch eine bereits vorherige Immunsuppression ein höheres Risiko haben, eine Komplikation oder Nebenwirkung nach MX zu entwickeln.

Zunächst fiel auf, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit von MX zwischen Patienten mit und ohne Azathioprin-Vorbehandlung gab. Nach fünf und zehn Jahren war der Anteil der Patienten, die eine Progression hinsichtlich der EDSS-Entwicklung zeigten, in beiden Gruppen fast gleich.

Mit Azathioprin als Vorbehandlung kam es allerdings sowohl nach fünf als auch nach zehn Jahren häufiger zu Komplikationen. Bei 36,0% der Patienten sind mit Azathioprin nach fünf Jahren Komplikationen aufgetreten gegenüber 27,0% ohne Azathioprin. Auch nach zehn Jahren lag die Rate der Patienten, die nach Azathioprin-Vorbehandlung eine Komplikation aufwiesen, mit 35,0% höher als bei den nicht mit Azathioprin vorbehandelten Patienten (29,2%).

Die immunsuppressive Wirkung von Azathioprin vor einer MX-Therapie scheint demnach auf die Effektivität von MX keinen wesentlichen Einfluss zu haben, allerdings wird die Entwicklung von Langzeitnebenwirkungen begünstigt.

Die Analyse der Art der drei am häufigsten aufgetretenen Komplikationen (Infektionen, Auftreten von Neoplasien/Malignomen und kardiale Nebenwirkungen) ergab, dass sich die Häufigkeit des Auftretens von Infektionen und Neoplasien/Malignomen in den beiden Gruppen mit und ohne Azathioprin-Vorbehandlung nicht signifikant unterscheidet. Bezüglich der Entwicklung von Neoplasien und Malignomen ist dies ein durchaus überraschendes Ergebnis, da sowohl für Azathioprin als auch für MX das gehäufte Auftreten von Malignomen als potentielles Risiko nach längeren Expositionszeiträumen beschrieben wurde^{127,128}. Die das Auftreten von Malignomen fördernde negative Langzeitnebenwirkung des MX wird demnach mutmaßlich nicht durch Azathioprin verstärkt.

Auffällig war allerdings das signifikant häufigere Auftreten von kardialen Nebenwirkungen bei Patienten, die vor ihrem MX-Zyklus eine Basistherapie mit Azathioprin hatten. Bereits nach fünf Jahren ist es gehäuft zu kardialen Nebenwirkungen bei diesen Patienten gekommen (12,0%) im Vergleich zu Patienten, bei denen keine Vorbehandlung mit Azathioprin bestand (4,3%). Nach zehn Jahren ist dieser prozentuale Unterschied noch deutlicher: 20,0% gegenüber 4,7%.

Eine Vorbehandlung mit Azathioprin scheint demnach das Auftreten von kardialen Nebenwirkungen unter oder nach MX-Therapie zu begünstigen. Ein engmaschiges Langzeit-Monitoring, insbesondere mit regelmäßigen kardiologischen Kontrolluntersuchungen, sollte bei diesen Patienten erfolgen. Gleichzeitig empfiehlt es sich, bei Patienten, die längere Zeit mit Azathioprin behandelt wurden, eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung durchzuführen, bevor eine medikamentöse Therapie mit MX etabliert wird.

Limitierend kann in diesem Zusammenhang angesehen werden, dass in dieser Arbeit nur die Tatsache der Vorbehandlung mit Azathioprin betrachtet wurde. Eine Aussage, ob das Auftreten von kardialen Ereignissen nach dem MX-Zyklus möglicherweise mit der Dauer der Azathioprin-Einnahme oder der kumulativen Gesamtdosis korreliert, kann nicht formuliert werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Erfassung der aufgetretenen Komplikationen und Langzeiteffekte nach Art und Häufigkeit aller 406 Patienten. Diese monozentrische Auswertung erlaubt die Berechnung einerseits des prozentualen Anteils der unterschiedlichen aufgetretenen Komplikationen im Gesamtpool der MX-behandelten Patienten und andererseits der Inzidenzrate der Komplikationen per annum.

Obwohl die MS eine chronische und sicherlich invalidisierende Erkrankung ist, ist die Auswirkung auf die Lebenserwartung bei dieser Erkrankung jedoch geringer als oftmals

angenommen¹²⁹. Da sich der Krankheitsverlauf hier zumeist über Jahrzehnte erstreckt, sollten die insgesamt seltenen, allerdings zum Teil schwerwiegenden und lebensgefährlichen Nebenwirkungen von MX speziell bei der MS-Therapie im Vergleich zur Therapie fortgeschrittener Erkrankungen wie metastasierten Prostatakarzinomen differenziert betrachtet werden.

Bei insgesamt 6,9% der 406 Patienten sind hospitalisierende Infektionen die häufigste beobachtete Nebenwirkung in unserem Patientenpool. Die jährliche Inzidenzrate betrug 0,6%.

Kardiale Komplikationen sind als zweithäufigste Nebenwirkung zu nennen. 6,4% aller MX-behandelten Patienten in unserer Gesamtgruppe wiesen kardiale Begleitreaktionen auf, die teils bereits während der MX-Therapie oder teils in der Nachbeobachtungsphase auffielen. Die Inzidenzrate kardialer Komplikationen betrug 0,5%.

Vergleicht man den Anteil der Patienten unserer Gesamtgruppe, bei denen kardiale Pathologien aufgetreten sind (6,4%) mit bereits vorliegenden Daten aus anderen Studien, so scheint dieser Wert im Vergleich tendenziell etwas höher zu liegen. Le Page beobachtete 2011 im Rahmen einer französischen multizentrischen Studie insgesamt 794 Patienten über fünf Jahre nach Beginn einer MX-Therapie¹³⁰. Hier waren bei 4,9% der Patienten kardiale Komplikationen im Sinne einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion aufgefallen. Anzumerken ist allerdings, dass der Beobachtungszeitraum mit 5 Jahren nicht so lange wie in dieser Arbeit gewesen ist.

Eine deutlich längere Nachbeobachtungsphase wies die Arbeit von Mulroy et al. 2012 auf¹³¹, in der 50 Patienten über 8,5 Jahre betreut wurden. Hier lag der prozentuale Anteil der Patienten mit erworbenen Herzerkrankungen bei 2,9%. Die maximale kumulative MX-Gesamtdosis mit 72mg/m² KOF und auch die Dauer der MX-Gabe (maximal sechs Monate) waren jedoch niedriger als in der vorliegenden Arbeit.

Hingegen lieferten die Beobachtungen eines kanadischen Reviews mit in 14% aufgetretener Kardiotoxizität einen deutlich höheren Wert¹³².

Anhand dieser berechneten Daten sieht man, dass die prozentualen Häufigkeiten bezüglich erworbener Herzerkrankungen deutlich differieren. Insgesamt sind valide Vergleiche zwischen den bislang veröffentlichten Daten nur erschwert möglich, da es beträchtliche Unterschiede einerseits im Dosierungsschema von MX und in der Zeitspanne der Nachbeobachtung sowie andererseits in der Beurteilung des Schweregrades der kardialen Reaktionen gibt.

Einen adäquaten Überblick über die Häufigkeit aufgetretener Kardiotoxizität in zehn zusammengefassten Studien der Evidenzklasse III und IV liefert der Bericht von Marriott¹³³.

Hier wird die Häufigkeit kardialer Nebenwirkungen, insbesondere einer reduzierten LVEF, auf ungefähr 12% geschätzt.

Bei den 406 Patienten dieser Langzeitbeobachtung traten als weitere, seltenere Komplikationen gastrointestinale Nebenwirkungen, Entwicklung von Neoplasien und Thrombosen auf. Hier lagen die jährlichen Inzidenzraten bei 0,4% bzw. bei 0,2% jeweils für Neoplasien- und Thrombosenentwicklungen.

Unter besonderer Beachtung bei den negativen Langzeiteffekten von MX in der Therapie der MS steht die Entwicklung einer therapieassoziierten Leukämie. Diese besondere Form der Leukämie ist seit 1998 bekannt, als vom ersten Fall eines betroffenen MX-behandelten MS-Patienten berichtet wurde¹³⁴. 2002 wurde die Inzidenz einer therapieassoziierten Leukämie bei MS-Patienten, die MX erhalten haben, mit 0,07% angegeben¹³⁵. Dieser Wert basierte auf Untersuchungen von 1378 Patienten während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten. Als ein weiterer Patient in dieser Beobachtungskohorte an einer t-AML erkrankte, wurde die Inzidenzrate auf 0,15% korrigiert.

In der Folge erhöhten sich die errechneten Inzidenzraten tendenziell. Die in den letzten drei Jahren publizierten Daten konstatierten deutlich höhere Raten: eine retrospektive, monozentrische Analyse von 304 Patienten in Frankreich formulierte 2007 eine Rate von 0,33%¹³⁶. Einen ähnlich hohen Wert (0,30%) errechneten Ellis und Boggild 2009¹³⁷, während die Inzidenzrate bei den Beobachtungen von Martinelli¹³⁸ sogar einen Wert von 0,74% erreichte.

Ähnlich wie bei der Kardiotoxizität liefert auch im Falle der therapieassoziierten Leukämie in der Langzeitbeobachtung nach MX die Arbeit von Marriott¹³⁹ eine gute Zusammenfassung aller verfügbaren Evidenzen. Das 2010 publizierte Review der American Academy of Neurology kommt zu einer Schätzung der Inzidenzrate therapieassoziiierter Leukämien von etwa 0,81%.

Grundsätzlich scheint aber, aufgrund einerseits der höchst unterschiedlichen Richtlinien hinsichtlich Behandlungsfrequenz und verabreichter kumulativen Gesamtdosis des MX sowie andererseits der mitunter kleinen Patientenkohorten in bislang publizierten Studien, eine sinnvolle und exakte Schätzung der Inzidenzen deutlich erschwert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gehen mit den bislang berechneten Inzidenzraten nicht konform. In unserer Gesamtkohorte von 406 Patienten ist bislang eine therapieassoziierte Leukämie nicht aufgetreten. Betrachtet man aus dem oben erwähnten Review von Marriott neben der Inzidenzrate nun die „number needed to harm (NNH)“, d.h. die Anzahl der notwendigen Behandlungen, um eine therapieassoziierte Leukämie zu verursachen, so können

unsere erhobenen Daten die von Marriott berechnete NNH von einem pro 123 MX-behandelten Patienten nicht stützen. Bei 406 in unserem Zentrum behandelten Patienten ist es in keinem Fall zu dieser Langzeitnebenwirkung gekommen.

Beschäftigt man sich mit den Ursachen dieser zum Teil äußerst unterschiedlichen Ergebnisse, so sollte zunächst ein besonderes Augenmerk auf die verabreichte kumulative Gesamtdosis von MX bzw. auf die mittlere kumulative Gesamtdosis in den unterschiedlichen Studien gelegt werden. Zumindest für die kardiotoxische Wirkung des MX scheint es gesichert, dass es eine strenge dosisabhängige Wirkung von MX gibt¹⁴⁰.

Des Weiteren sollte die Art der Applikation von MX beachtet werden. Zu der exakten Durchführung der intravenösen Applikation und vor allem der Dauer der Infusion stehen zumeist keine detaillierten Angaben zur Verfügung. Es scheint allerdings durchaus eine Korrelation zumindest zwischen der Kardiotoxizität und dem Peak der Plasmakonzentration zu geben¹⁴¹, so dass eine langsame i.v.-Gabe als äußerst sinnvoll anzusehen ist. Eine Verlängerung der in der aktuellen Fachinformation von MX (Ralenova®) empfohlenen Dauer der Infusion von fünf Minuten auf etwa 60 Minuten scheint empfehlenswert zu sein. Eventuell liegen auch in diesem Aspekt Gründe für die unterschiedlichen Häufigkeiten der Nebenwirkungen.

Als weitere denkbare Ursache der bislang durchaus differierenden Ergebnisse ist möglicherweise eine gewisse geographische Prädisposition zu sehen. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sind in Anbetracht der teils schwerwiegenden Komplikationen sinnvoll.

Langfristig angelegte Anwendungsbeobachtungen mit größeren Patientenzahlen könnten eine validere Schätzung der Inzidenzen von Langzeitnebenwirkungen liefern.

Sicherlich sollte angemerkt werden, dass es auch einen gewissen Effekt von unterschiedlich etablierten Folgetherapien nach MX auf die Art und Häufigkeit der in der Nachbeobachtungsphase festgestellten Komplikationen gibt.

Mit einer speziellen Art der Folgetherapie, nämlich der Einnahme von IFN- β nach Beendigung des MX-Zyklus, beschäftigen sich unter anderem die **Ergebnisse aus Fragenblock 5**.

In Anlehnung an die 2011 publizierten Ergebnisse der 21-Jahresdaten der Betaferon-Zulassungsstudie, bei denen eine signifikante Korrelation zwischen einer initialen Betaferon-Therapie und einer verlängerten Lebenserwartung bei MS festgestellt wurde, erfolgte in diesem Abschnitt der Arbeit der Vergleich von Patienten mit und ohne IFN- β Folgetherapie nach MX.

Es zeigte sich, dass IFN- β nach MX den klinischen Verlauf der MS-Patienten sowohl nach fünf als auch nach zehn Jahren signifikant stabilisiert. 47,1% der Patienten, die IFN- β nach Beendigung von MX eingenommen haben, zeigten nach fünf Jahren eine Progression des EDSS-Wertes. Dem gegenüber standen 62,1% der Patienten mit einer EDSS-Progression, die IFN- β nach MX nicht erhalten haben. Nach zehn Jahren war dieser Unterschied noch deutlicher: während 48,4% Patienten aus der Gruppe mit IFN- β -Folgetherapie eine Progression aufwiesen, betrug dieser Anteil in der Gruppe ohne IFN- β -Folgetherapie 80,0%.

Ebenso gibt es eine niedrigere Sterberate bei Patienten, die IFN- β nach MX erhalten haben. Der Anteil Überlebender Patienten in der Gruppe der IFN- β folgetherapierten Patienten betrug nach zehn Jahren 90,3%. Hingegen lag der Anteil überlebender Patienten ohne IFN- β -Folgetherapie nach zehn Jahren bei 82,1%. Es besteht demnach eine absolute Risikoreduktion von 8,2% zugunsten der Patienten mit IFN- β nach MX.

Bereits Rieckmann et al. erkannten einige positive Effekte einer Folgetherapie mit IFN- β -1a im Sinne einer Deeskalation nach MX-Therapie¹⁴². Die Ergebnisse zeigte zwar keine Signifikanz, jedoch blieben in der 96-wöchigen Beobachtungsstudie 71,4% der Patienten mit IFN- β -1a Folgetherapie gegenüber 46,7% ohne IFN- β -1a Folgetherapie schubfrei. Hinsichtlich EDSS-Progression zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Ergebnisse die Annahme, dass eine medikamentöse Therapie mit IFN- β nach MX den weiteren Verlauf der MS stabilisieren und eventuell die Überlebensrate auf lange Sicht positiv beeinflussen kann.

6. Zusammenfassung

Es gibt zurzeit anhaltende Diskussionen bezüglich des Risikos immunsuppressiver Eskalationstherapien bei MS. Ziel und Gegenstand dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit und Effektivität einer Eskalation mit MX durch Verlaufsbeobachtung des in der Regel dreimonatlich erhobenen EDSS-Wertes zu Beginn sowie fünf und zehn Jahre nach Ende des MX-Zyklus zu objektivieren. Ebenso erfolgte die Berechnung der Inzidenzraten aufgetretener Nebenwirkungen und Langzeitriskien wie Kardiotoxizität, Bildung von Neoplasien oder Entwicklung einer Leukämie, und die Darstellung der Überlebensraten im Rahmen des zehnjährigen Beobachtungszeitraumes, auch unter Berücksichtigung einer erfolgten Deeskalationstherapie mit IFN- β nach MX.

Es erfolgte eine retrospektive monozentrische Analyse aller vorliegenden Daten unseres MS-Zentrums aus dem Zeitraum 01.01.1990 bis 01.01.2011. Daten aller Patienten, die über einen Zeitraum von zwei Jahren dreimonatlich mit MX bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 96mg/m² behandelt wurden und sich in regelmäßiger Nachkontrolle befanden, wurden in dieser Analyse ausgewertet.

Insgesamt konnten 406 Patienten identifiziert werden, die über mindestens ein Jahr nach Beendigung der MX-Therapie in regelmäßiger Kontrolle gewesen sind. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 44,3 Jahre (SD 11,3). Die mittlere Krankheitsdauer bis zum MX-Start betrug 10,6 Jahre. 263 der 406 Patienten (64,8%) waren weiblich und 143 Patienten (35,2%) waren männlich. Die mittlere Zeit der Beobachtung nach der letzten MX-Gabe betrug 75,3 Monate (SD 40,2). Dies entspricht einer mittleren Beobachtungszeit von 6,3 Jahren.

In dieser Arbeit betrug die mittlere kumulative Gesamtdosis des MX 81,7mg/m² KOF (SD 25,3mg/m²). Die Maximaldosis von 96mg/m² wurde nicht überschritten.

Die mittlere Differenz im EDSS-Wert nach einem Jahr betrug bei Männern 0,33 und bei Frauen 0,03, nach fünf Jahren bei Männern 0,84 und bei Frauen 0,51. Die Differenzen unterschieden sich somit im t-Test zwischen Männern und Frauen nach einem und fünf Jahren signifikant ($p < 0,001$; $p = 0,018$). Nach zehn Jahren war ein nicht signifikanter Unterschied immer noch vorhanden (Differenz für Männer 1,55 und für Frauen 1,09; $p = 0,115$).

Die multiple Regressionsanalyse identifizierte das Geschlecht ebenso als signifikanten Prädiktor hinsichtlich EDSS-Veränderungen nach fünf Jahren. Im Zeitraum bis fünf Jahre nach MX-Ende zeigten Frauen einen signifikant stabileren EDSS-Verlauf nach MX als Männer.

Patienten mit einer höheren jährlichen Progressionsrate vor MX-Beginn hatten einen signifikanten Unterschied in der EDSS-Veränderung nach einem und fünf Jahren. Sie wiesen

deutlich häufiger einen stabilen oder verbesserten EDSS als Patienten mit niedriger Progression auf (nach einem Jahr 71,7% vs. 62,0%, $p=0,038$; nach fünf Jahren 46,1% vs. 34,4%, $p=0,046$). In der Gruppe der 10-Jahres-Daten haben sich die Werte angeglichen (27,5% vs. 28,1%, $p=0,947$). Zumindest für den mittelfristigen Verlauf bis fünf Jahre nach MX-Ende ist somit die Wirksamkeit von MX vor allem bei Patienten mit einer schwereren Verlaufsform der MS größer. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit von MX zwischen Patienten mit und ohne Azathioprin-Vorbehandlung nach fünf und zehn Jahren. Mit Azathioprin als Vorbehandlung kam es allerdings häufiger zu Komplikationen. Auffällig war das signifikant häufigere Auftreten insbesondere von kardialen Nebenwirkungen bei Patienten, die vor MX mit Azathioprin behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, bei denen keine Vorbehandlung mit Azathioprin bestand (12,0% vs. 4,3% nach fünf Jahren, $p=0,032$; 20,0% vs. 4,7% nach 10 Jahren, $p=0,015$).

Bei insgesamt 6,9% der 406 MX-behandelten Patienten (jährliche Inzidenzrate von 0,6%) waren hospitalisierende Infektionen die häufigste beobachtete Nebenwirkung, gefolgt von kardialen Komplikationen als zweithäufigste Nebenwirkung (6,4% aller MX-behandelten Patienten, Inzidenzrate 0,5%).

Eine therapieassoziierte Leukämie ist in unserer Gesamtkohorte von 406 Patienten bislang nicht aufgetreten.

IFN- β nach MX stabilisierte den klinischen Verlauf der MS-Patienten sowohl nach fünf als auch nach zehn Jahren signifikant. Nach fünf Jahren lag der prozentuale Anteil der im EDSS-Wert progredienten Patienten, die IFN- β nach Beendigung von MX eingenommen haben gegenüber progredienten Patienten ohne IFN- β -Folgetherapie bei 47,1% zu 62,1%. Nach zehn Jahren war dieser Unterschied noch deutlicher: 48,4% gegenüber 80,0%.

Auch der Anteil überlebender Patienten war in der Gruppe der IFN- β folgetherapierten Patienten nach zehn Jahren mit 90,3% höher als der Anteil überlebender Patienten ohne IFN- β -Folgetherapie von 82,1%. Es besteht demnach eine absolute Risikoreduktion von 8,2% zugunsten der Patienten mit IFN- β nach MX.

MX stellt eine effektive therapeutische Option dar, den Verlauf der MS zu stabilisieren. In Anbetracht der Nebenwirkungen sind allerdings eine sorgfältige individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung und ein kontinuierliches Monitoring auch nach Ende des MX-Zyklus ratsam.

Erklärung

Ich, Marko Chatzopoulos, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effektivität und Nebenwirkungen von Mitoxantron bei Multipler Sklerose in einer Langzeitbeobachtung über 10 Jahre“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 26.10.12

Marko Chatzopoulos

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich ein besonderes Wort des Dankes an meine Betreuerin und Chefärztin der Klinik Frau Prof. Dr. Judith Haas richten, die mich mit ihrer Geduld und außerordentlichem Fachwissen jederzeit tatkräftig unterstützt hat. Ohne Ihr Wissen, ohne Ihre Ideen und Ihre konstruktive Kritik wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen.

Ein großer Dank geht auch an Frau Renate Schleife, Frau Friederike Stewin und Frau Stephanie Richter, auf deren Hilfe und motivierenden Zuspruch ich stets zählen konnte.

Danken möchte ich auch meinen Freunden und Kollegen, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Familie und ganz besonders bei meinen Eltern bedanken, die durch ihre grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung und ihr Vertrauen immer für mich da waren.

8. Literaturverzeichnis

- ¹ Hemmer B, Archellos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 3, 291-301 (2002).
- ² Hohlfeld R, Wekerle H (2004) Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (Suppl 2): 14599-14606. [PubMed].
- ³ Marrie RA (2004) Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* 3:709-718 [PubMed].
- ⁴ Handel AE, Giovannoni G, Ebers GE, et al. (2010) Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 6: 156-166.
- ⁵ Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta neurol. Scandinav.* 62 (1980) 65-80.
- ⁶ The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (2007). Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomwide study. *N Engl J Med* 357: 851-862 [PubMed].
- ⁷ Gilen D (2005). Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 4: 195-202 [PubMed].
- ⁸ Neuhaus O, Kieseier B, Hartung HP. Mitoxantrone (Novantrone) in multiple sclerosis: new insights. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 4(1), 17-26 (2004).
- ⁹ Putzki N, Hartung HP. *Treatment of Multiple Sclerosis*. 1.Auflage-Bremen. UNI-MED 2009.
- ¹⁰ Handel AE, Giovannoni G, Ebers GE, et al. (2010) Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 6: 156-166.
- ¹¹ Gonsette RE (2008) Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 14:22-34 [PubMed].
- ¹² Delgado S, Sheremata WA (2006). The role of CD4+ T-cells in the development of MS. *Neurol Res* 28: 245-249 [PubMed].
- ¹³ McDole J, Johnson AJ, Pirko I (2006). The role of CD8+ T-cells in lesion formation and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Neurol Res* 28: 256-261 [PubMed].
- ¹⁴ Sospedra M, Martin R (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 23:683-747. [PubMed].
- ¹⁵ Racke MK (2008). The role of B cells in multiple sclerosis: rationale for B-cell-targeted therapies. *Curr Opin Neurol* 21(Suppl 1): S9-S18 [PubMed].
- ¹⁶ Gonsette RE (2008). Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 14:22-34 [PubMed].

-
- ¹⁷ Zouali M (2008). B lymphocytes – chief players and therapeutic targets in autoimmune diseases. *Front Biosci* 13: 4852-4861 [PubMed].
- ¹⁸ Cepok S, Rosche B, Grummel V, et al. (2005) Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain* 128: 1667-1676. [PubMed].
- ¹⁹ Weinshenker BG, O'Brian PC, Petterson TM, et al. (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46: 878-886. [PubMed].
- ²⁰ Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. (2008) B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358(7): 676-688.
- ²¹ Zouali M (2008). B lymphocytes – chief players and therapeutic targets in autoimmune diseases. *Front Biosci* 13: 4852-4861 [PubMed].
- ²² Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 47(6):707-17.
- ²³ Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol. Med.* 7, 115-121 (2001).
- ²⁴ Hirst C, Ingram G, Pickersgill TP, et al. Increasing prevalence and incidence of Multiple Sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Epub 2008 Oct 17.
- ²⁵ Holland NJ. Overview of multiple sclerosis. National Multiple Sclerosis Society.
- ²⁶ Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343:938-952.
- ²⁷ Kesselring J. Evidence-based medicine and multiple sclerosis: figures and stories. *Neuroepidemiology.* 2010 Aug;35(2):93-9.
- ²⁸ Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13:227-31.
- ²⁹ Swingle RJ, Compston DA. The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med.* 1992 Apr;83(300):325-37.
- ³⁰ Neuhaus O, Kieseier B, Hartung HP. Mitoxantrone (Novantrone) in multiple sclerosis: new insights. *Expert Rev. Neurotherapeutics* 4(1), 17-26 (2004).
- ³¹ Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009; 12(4):226-230.
- ³² Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008 Mar; 131(Pt3):808-17.

-
- ³³ Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008 Mar; 131(Pt3):808-17.
- ³⁴ Polman CH, et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann Neurol*. 2005 Dec;58(6):840–6.
- ³⁵ Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-952.
- ³⁶ Miller DH, Weinshenker B, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult. Scler*. 2008 Nov; 14(9):1157-1174.
- ³⁷ Lublin FD, Miller AE. Multiple Sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel G.M. et al. *Neurology in Clinical Practise*, 5th edition, Vol. 2. Philadelphia: Butterworth Heinemann Elsevier; 2008. 1583-1613.
- ³⁸ Putzki N, Hartung HP: *Treatment of Multiple Sclerosis*. 1.Auflage-Bremen. UNI-MED 2009.
- ³⁹ Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *British Medical Bulletin*. 2010;95(1):79-104. [PubMed]
- ⁴⁰ Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;17:16-9.
ii.
- ⁴¹ Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;17:16-9.
ii.
- ⁴² Nielsen JM, Korteweg T, Polman CH. Diagnosing MS: Recent guidelines and future goals focusing on magnetic resonance imaging. *Int MSJ*. 2007; 14:29-34.
- ⁴³ Tullman MJ, Oshinsky RJ, Lublin FD, et al. Clinical characteristics of progressive relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004 Aug; 10(4):451-4.
- ⁴⁴ Disanto G, Berlanga AJ, Handel AE, et al. Heterogeneity in Multiple Sclerosis: Scratching the Surface of a Complex Disease. *Autoimmune Dis*. 2011; 2011: 932351
- ⁴⁵ Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-952.
- ⁴⁶ Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(7):1914-1929.
- ⁴⁷ MSTCG(2004) Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J Neurol* 251:1329-1339.
- ⁴⁸ Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta – 1a for disease progression in multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 1996;39:285-94.

-
- ⁴⁹ Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta -1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):898-904. [PubMed].
- ⁵⁰ PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352:1498-505.
- ⁵¹ European study group on interferon beta – 1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon beta – 1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352:1491-7. [PubMed]
- ⁵² Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta – 1b in secondary progressive MS: results from 3-year controlled study. *Neurology.* 2004;63:1788-95. [PubMed]
- ⁵³ Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralizing antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003;362:1184-1191.
- ⁵⁴ Panith H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta – 1b in secondary progressive MS: results from 3-year controlled study. *Neurology.* 2004;63:1788-95. [PubMed]
- ⁵⁵ Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibodies measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005 Nov;12:817-827.
- ⁵⁶ Zhang J, Hutton G, Zang Y. A comparison of the mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Clin. Ther.* 2002;24:1998-2021.
- ⁵⁷ Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exazerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1987;317(7):408-14. [PubMed]
- ⁵⁸ Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 MS study group. *Neurology.* 1995;45(7):1268-76. [PubMed]
- ⁵⁹ Wolinsky JS, Narayana PA, O`Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: result of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Neurol.* 2007;61:14-24. [PubMed]
- ⁶⁰ Sandrock A, Hotermans C, Richman S, et al. Stratifizierung des Risikos für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei MS-Patienten: Rolle der

Vorbehandlung mit Immunsuppressiva, der Natalizumab-Therapiedauer und des JCV-Antikörperstatus. Poster 03.248. 63. Jahrestagung der AAN, Hawaii.

⁶¹ Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354:899-910 [PubMed].

⁶² Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta – 1a for relapsing multiple sclerosis (2006). *N Engl J Med* 354:911-23

⁶³ Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354:899-910 [PubMed].

⁶⁴ Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 69:1391-403.

⁶⁵ Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 354:924-33.

⁶⁶ Sandrock A, Hotermans C, Richman S, et al. Stratifizierung des Risikos für die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei MS-Patienten: Rolle der Vorbehandlung mit Immunsuppressiva, der Natalizumab-Therapiedauer und des JCV-Antikörperstatus. Poster 03.248. 63. Jahrestagung der AAN, Hawaii.

⁶⁷ Portaccio E. Evidence-based assessment of potential use of fingolimod in treatment of relapsing multiple sclerosis. *Core Evid.* 2011; 6:13-21.[PubMed]

⁶⁸ Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402-415.[PubMed]

⁶⁹ Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387-401.[PubMed]

⁷⁰ Cohen BA, Khan O, Jeffery DR, et al. Identifying and treating patients with suboptimal responses. *Neurology* 2004; 28;33-40.

⁷¹ PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon β -1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet.* 1998;352:1498-505.

⁷² Carrá A, Onaha P, Luetic G, et al. (2008) Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol* 15: 386-393 [PubMed]

⁷³ Kieseier BC, Douglas RJ. Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010; 3(5): 277-291. [PubMed]

-
- ⁷⁴ Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2007, Issue 4, Art.No.:CD003982. DOI: 10.1002/14651858.CD003982.pub2.
- ⁷⁵ Awad A, Stüwe O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009 Nov;2(6):50-61.
- ⁷⁶ Likosky WH, Fireman B, Elmore R, et al. Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. *JNNP* 1991; 54:1055-60.
- ⁷⁷ The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1991; 337:441-446.
- ⁷⁸ Gladstone DE, Zamkoff KW, Krupp L, et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63:1388-1393.
- ⁷⁹ Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995; 37:30-40.
- ⁸⁰ Multiple Sclerosis Study Group. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann Neurol* 1990; 27:591-605.
- ⁸¹ Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exazerbations in MS. *Mult Scler* 2000 Oct; 6 Suppl 2:18-20.
- ⁸² Haas J, Maas-Enriquez M, Hartung HP. Intravenous immunoglobulins in the treatment of relapsing multiple sclerosis – results of a retrospective multicenter observational study over five years. *Mult Scler* 2005; Oct; 11(5):562-7.
- ⁸³ Novantrone (mitoxantrone) US prescribing information. Last accessed 9 November 2009, http://www.novantrone.com/assets/pdf/novantrone_prescribing_info.pdf
- ⁸⁴ Novantrone (mitoxantrone) US prescribing information. Last accessed 9 November 2009, http://www.novantrone.com/assets/pdf/novantrone_prescribing_info.pdf
- ⁸⁵ Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360:2018-2025.
- ⁸⁶ Hartung HP, Gonsette R, Konig N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360:2018-2025.
- ⁸⁷ Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol.* 1997; 244:153-159.

-
- ⁸⁸ Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. 1997; 244:153-159.
- ⁸⁹ Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *JNNP* 1997; 62:112-118.
- ⁹⁰ van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, et al. (2001) A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 101:210-216 [PubMed].
- ⁹¹ Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, et al. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* (2009) 30:167-170.
- ⁹² Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, et al. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* (2009) 30:167-170.
- ⁹³ Le Page E, Leray E, Taurin G, et al. (2008) 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* 79(1):52-56.
- ⁹⁴ Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, et al. (2008) Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 14: 663-670 [PubMed]
- ⁹⁵ Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, et al. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* (2009) 30:167-170.
- ⁹⁶ Cohen BA, Mikol DD (2004). Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis: safety considerations. *Neurology* 63 (Suppl 6): 28-32.
- ⁹⁷ Kieseier BC, Jeffery DR. Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010; 3(5): 277-291. [PubMed]
- ⁹⁸ Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, et al. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* (2009) 30:167-170.
- ⁹⁹ Ghalie RG, Mauch E, Edan G, et al. (2002) A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 8(5):441-445.
- ¹⁰⁰ Ellis R, Bogglid M (2009). Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and how can we minimize it? *Mult Scler* 14:175.
- ¹⁰¹ Martinelli V (2009). Leukemia risk with Mitoxantrone for multiple sclerosis. American Academy of Neurology 61st Annual Meeting, Seattle, WA, 25April-2May 2009. Abstract LB3.001.

-
- ¹⁰² Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. (2010) Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 74: 1463-1470 [PubMed].
- ¹⁰³ Le Page E, Leray E, Edan G for the French Mitoxantrone Safety Group (2011): Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 17(7) 867-875. [PubMed].
- ¹⁰⁴ Ottone T, Hasan SK, Montefusco E, et al. Identification of a potential „hotspot“ DNA region in the RUNX1 gene targeted by mitoxantrone in therapy-related acute myeloid leukemia with t (16; 21) translocation. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 213-221.
- ¹⁰⁵ Goodin D et al., Poster P 07.163; AAN, 09.-16.04.2011; Honolulu (USA).
- ¹⁰⁶ Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360:2018-2025.
- ¹⁰⁷ Neuhaus O et al. (2005) Multiple Sclerosis: Mitoxantrone promotes differential effects on immunocompetent cells in vitro. *J. Neuroimmunol.* 168, 128-137.
- ¹⁰⁸ Zingler VC, et al. (2005) The effect of combined mitoxantrone and methylprednisolone therapy in primary and secondary progressive multiple sclerosis. An applied study in 65 patients. *Nervenarzt.* 76, 740-747.
- ¹⁰⁹ Ghalie RG, Mauch E, Edan G, et al. (2002) A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 8(5):441-445.
- ¹¹⁰ Ellis RJ, Boggild M (2009). Therapy-related acute leukaemia with mitoxantrone: what is the risk and how can we minimize it? *Mult Scler* 14:175.
- ¹¹¹ Stroet A, Hemmelmann C, Starck M, et al. (2012) Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012 March; 5(2): 75–79 [PubMed].
- ¹¹² Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360:2018-2025.
- ¹¹³ Martinelli V, Cocco E, Capra R, et al. (2011) Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology.* 2011 Nov 22;77(21):1887-95. Epub 2011 Nov 9.
- ¹¹⁴ Cohen BA, Mikol DD (2004). Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis: safety considerations. *Neurology* 63 (Suppl 6): 28-32.

-
- ¹¹⁵ Le Page E, Leray E, Edan G for the French Mitoxantrone Safety Group (2011): Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 17(7) 867-875. [PubMed].
- ¹¹⁶ Stroet A, Hemmelmann C, Starck M, et al. (2012) Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 March; 5(2): 75–79 [PubMed].
- ¹¹⁷ Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. 1997; 244:153-159.
- ¹¹⁸ Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol*. 1997; 244:153-159.
- ¹¹⁹ Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *JNNP* 1997; 62:112-118.
- ¹²⁰ Weinshenker BG et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study.
- ¹²¹ Le Page E, Leray E, Taurin G, et al. (2008) 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* 79(1):52-56.
- ¹²² Le Page E, Leray E, Taurin G, et al. (2008) 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* 79(1):52-56.
- ¹²³ Cotte S, von Ahnen N, Chan A, et al. (2009). ABC-transporter gene-polymorphisms are potential pharmacogenetic markers for mitoxantrone response in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132:2517-2530.
- ¹²⁴ Casetta I, Iuliano G, Filippini G (2007). Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD003982.
- ¹²⁵ La Mantia L, Mascoli N, Milanese C (2007). Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2007 Dec; 28(6): 299-303.
- ¹²⁶ Casetta I, Iuliano G, Filippini G (2007). Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD003982.

-
- ¹²⁷ La Mantia L, Mascoli N, Milanese C (2007). Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci.* 2007 Dec; 28(6): 299-303.
- ¹²⁸ Kieseier BC, Douglas RJ. Chemotherapeutics in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010; 3(5): 277-291. [PubMed]
- ¹²⁹ Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, et al. (1992) Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 42, 991-994.
- ¹³⁰ Le Page E, Leray E, Edan G for the French Mitoxantrone Safety Group (2011): Long-term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 17(7) 867-875. [PubMed].
- ¹³¹ Mulroy E, Joyce E, Scott J, et al. (2012). Long-term risk of leukaemia or cardiomyopathy after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2012;67(1): 45-7.
- ¹³² Kingwell E, Koch M, Leung B, et al. (2010). Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology* 2010 Jun 1; 74(22): 1822-6.
- ¹³³ Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. (2010). Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 74: 1463-1470 [PubMed].
- ¹³⁴ Vicari AM, Ciceri F, Folli F, et al. (1998). Acute promyelocytic leukemia following mitoxantrone as single agent for the treatment of multiple sclerosis. *Leukemia.* 1998 Mar;12(3):441-2.
- ¹³⁵ Ghalie RG, Mauch E, Edan G, et al. (2002). A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 8(5):441-445.
- ¹³⁶ Debouverie M, Taillandier L, Pittion-Vouyovitch S, et al. Clinical follow-up of 304 patients with multiple sclerosis three years after mitoxantrone treatment. *Mult Scler* 2007;13:626–631. [PubMed]
- ¹³⁷ Ellis RJ, Boggild M (2009). Therapy-related acute leucaemia with mitoxantrone: what is the risk and how can we minimize it? *Mult Scler* 14:175.
- ¹³⁸ Martinelli V (2009). Leukemia risk with Mitoxantrone for multiple sclerosis. American Academy of Neurology 61st Annual Meeting, Seattle, WA, 25April-2May 2009. Abstract LB3.001.
- ¹³⁹ Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. (2010). Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 74: 1463-1470 [PubMed].

¹⁴⁰ Martinelli V, Bellantonio P, Bergamaschi R, et al. Incidence of acute leukemia in multiple sclerosis patients treated with mitoxantrone: a multi-centre retrospective Italian Study. American Academy of Neurology annual meeting; Seattle, WA; 2009. Late-breaking abstract.

¹⁴¹ Keefe DL (2001). Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol.* 2001 Aug;28(4 Suppl 12):2-7.

¹⁴² Rieckmann P, Heidenreich F, Sailer M, et al. (2012). Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012 January; 5(1): 3–12.