

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Prof. Dr. M. Dieterich

**Effektivität und kardiotoxische Nebenwirkungen der kombinierten  
Mitoxantron-Methylprednisolon-Therapie bei primär und sekundär  
chronisch progredienter Multipler Sklerose**

---

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Ariane Hermann-Groß  
aus  
München  
2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Strupp

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Tania Kümpfel

Mitbetreuung durch  
den promovierten Mitarbeiter: Dr. V. C. Zingler

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2011

Meiner Familie  
der Großen und der Kleinen

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	6
1.1	Multiple Sklerose .....	6
1.1.1	Ätiologie .....	7
1.1.2	Diagnosestellung .....	9
1.1.3	Verlaufsformen .....	10
1.1.4	Prognose .....	11
1.1.5	Pathophysiologie .....	13
1.2	Therapie .....	15
1.2.1	Therapie der schubförmigen Verlaufsform .....	16
1.2.2	Therapie des akuten Schubes .....	18
1.2.3	Therapieeskalation bei zunehmender Krankheitsaktivität .....	20
1.2.4	Therapie der chronisch progredienten Verlaufsformen .....	24
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b> .....	28
<b>3</b>	<b>Untersuchungen zur Effektivität von Mitoxantron</b> .....	30
3.1	Methodik .....	30
3.1.1	Studiendesign .....	30
3.1.2	Behandlungsprotokoll .....	32
3.1.3	Untersuchungsprotokoll .....	34
3.1.4	Statistik .....	34
3.2	Ergebnisse .....	35
3.2.1	Patientenkollektiv .....	35
3.2.2	Veränderungen des Expanded Disability Status Scale-Werts .....	36

<b>4</b>	<b>Untersuchungen zur Kardiotoxizität von Mitoxantron</b> .....	39
4.1	Methodik .....	39
4.1.1	Studiendesign .....	39
4.1.2	Behandlungsprotokoll .....	40
4.1.3	Untersuchungsprotokoll .....	40
4.1.4	Statistik .....	41
4.2	Ergebnisse .....	41
4.2.1	Patientenkollektiv .....	41
4.2.2	Auswertung der echokardiographischen Befunde .....	42
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	44
5.1.1	Diskussion der Methodik .....	44
5.1.2	Diskussion der Ergebnisse .....	48
5.1.3	Limitationen der Studie .....	52
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	57
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	59
7.1	Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke et al. <sup>108</sup> .....	59
7.2	Diagnostische Kriterien nach Poser <sup>27</sup> .....	61
7.3	Diagnostische Kriterien nach McDonald et al. <sup>28</sup> .....	62
7.4	Revision der Diagnostischen Kriterien nach McDonald et al. <sup>29</sup> .....	64
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	66
<b>9</b>	<b>Abkürzungen</b> .....	80
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	82
<b>11</b>	<b>Danksagung</b> .....	84

## 1.1 Multiple Sklerose

---

Die Multiple Sklerose ist eine entzündliche, demyelinisierende und degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems. In den USA stellt sie nach der Epilepsie die häufigste neurologische Erkrankung bei jüngeren Erwachsenen dar<sup>1</sup> und steht an erster Stelle der atraumatischen Ursachen für eine Behinderung.<sup>2</sup>

Weltweit sind etwa 2 Millionen Menschen an Multipler Sklerose erkrankt,<sup>3</sup> für Deutschland wird die Zahl der MS-Patienten auf zwischen 67.000 und 138.000 geschätzt, was einer Prävalenz von etwa 127 bis 170 pro 100.000 Einwohner entspricht.<sup>4</sup> Die große Streuung erklärt sich hierbei durch eine vermutlich hohe Anzahl nicht diagnostizierter Erkrankungen.

Bei Multipler Sklerose mit schubförmiger Verlaufsform sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, zudem beginnt die Erkrankung bei ihnen durchschnittlich ein bis zwei Jahre früher.<sup>5-7</sup> Die Erstdiagnose wird meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr gestellt, allerdings vergehen vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung im Mittel fast 3½ Jahre.<sup>8</sup> In seltenen Fällen kann die Erkrankung bereits im Vorschulalter beginnen.<sup>9</sup>

Im Gegensatz dazu sind bei Multipler Sklerose mit primär chronisch progredientem Verlauf bis zum 35. Lebensjahr Männer häufiger betroffen als Frauen. Mit zunehmendem Alter gleicht sich die Geschlechterverteilung der schubförmigen Verlaufsform an.<sup>10,11</sup>

## 1.1.1 Ätiologie

---

Trotz mehr als hundert Jahren intensiver Forschung sind die Ursachen für eine Erkrankung an Multipler Sklerose (MS) weitgehend ungeklärt<sup>12</sup> und ein kausaler Auslöser der Erkrankung ist bislang nicht bekannt.

Relativ verbreitet ist die Hypothese, dass die MS entweder durch eine Infektion<sup>13</sup> oder die Reaktion des Körpers auf eine solche im Sinne einer Autoimmunreaktion verursacht wird.<sup>14</sup> Bislang konnte jedoch weder für die eine noch für die andere Version ein definitiver Nachweis geführt werden. Aufgrund der Beobachtungen in Migrations-Studien wurde postuliert, dass eine Exposition in der Kindheit gegenüber bislang unbekanntem Umgebungsfaktoren das Risiko für eine Erkrankung an MS erhöhen kann,<sup>6</sup> wobei das regionale Erkrankungsrisiko ab einem gewissen Alter sogar bei einem eventuellen Ortswechsel „mitgenommen“ wird.<sup>5</sup>

Auf den Einfluss geographischer Faktoren weist die Tatsache hin, dass in Ländern mit ethnisch homogener Bevölkerung die Prävalenz für MS mit dem Abstand zum Äquator deutlich zunimmt<sup>5,15</sup> und in den gemäßigten Breiten am größten ist. Bei der Bevölkerung kaukasischer Abstammung finden sich dabei insgesamt die höchsten Prävalenzzahlen,<sup>16</sup> wohingegen andere Gruppen, wie zum Beispiel Schwarze oder Asiaten insgesamt seltener betroffen sind.<sup>5,17</sup> Die geographische Verteilung der Erkrankungsfälle lässt vermuten, dass ein niedriger Vitamin D-Spiegel durch geringere Sonnenexposition das Auftreten von MS begünstigen kann.<sup>18</sup> Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei Weißen im Gegensatz zu Schwarzen und Latinos hohe Spiegel an Vitamin D mit einem verringerten Erkrankungsrisiko für MS korrelieren.<sup>19</sup> Dementsprechend ist in Ländern mit Bevölkerung unterschiedlicher Ethnien der geographische Zusammenhang mit der Prävalenz von MS auch weniger deutlich.<sup>5,20</sup>

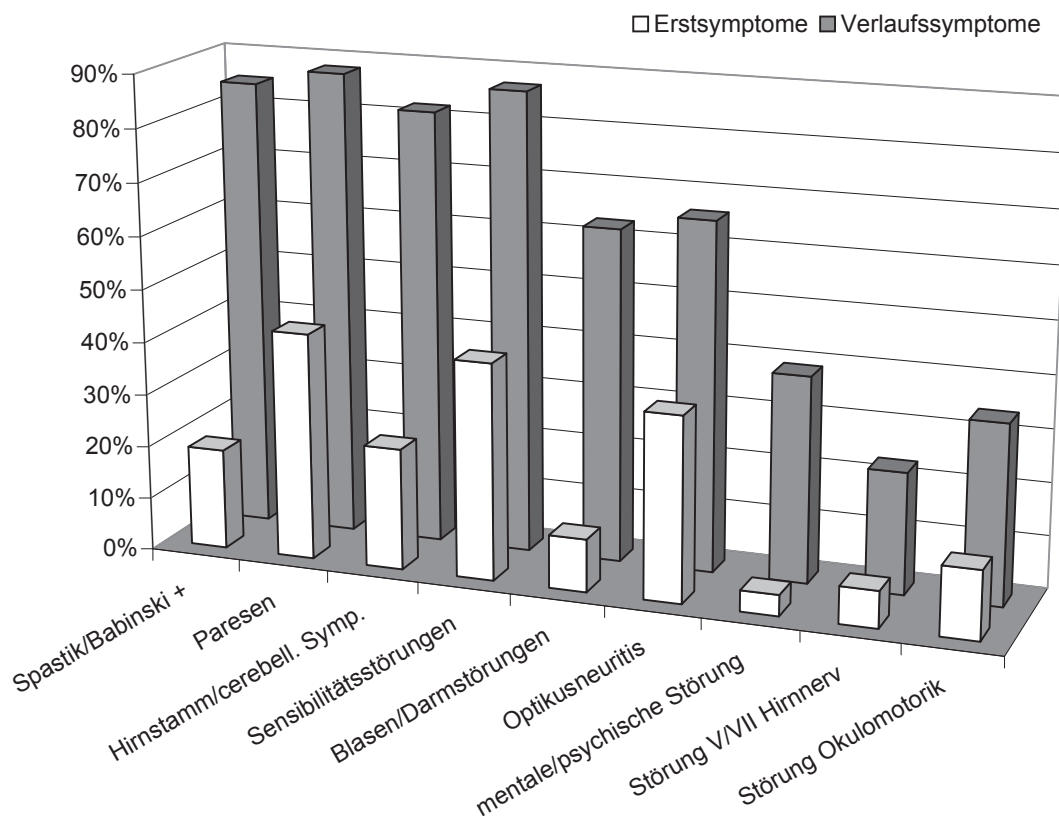
Obwohl das Risiko, an MS zu erkranken insgesamt eher gering ist, wurden relativ frühzeitig Fälle von familiärer Häufung bekannt, weshalb auch die Vererbung einer genetischen Prädisposition für diese Erkrankung postuliert wurde.<sup>21,22</sup> Einen eindrucksvollen Nachweis hierfür erbrachte die Untersuchung an MS erkrankter Geschwister durch Ebers et al.,<sup>23</sup> in der sich herausstellte, dass das Erkrankungsrisiko mit dem Grad der Übereinstimmung an Erbmateriale steigt: so fand sich bei 7 von 27 eineiigen Zwillingspaaren (25,9%) eine Erkrankung beider Geschwister, wo-

hingegen nur bei einem von 43 zweieiigen Zwillingspaaren (2,3%) auch das andere Geschwister erkrankt war und somit in dieser Konstellation das Erkrankungsrisiko nahe bei dem normaler Geschwisterpaare (1,9%) lag. Trotz intensiver Suche konnten bislang nur schwache Korrelationen zwischen einzelnen Genvarianten und dem Auftreten von MS gefunden werden,<sup>24</sup> sodass man zumindest von einer polygenen Vererbung der Prädisposition für MS ausgehen muss.<sup>25</sup>



## 1.1.2 Diagnosestellung

Im Durchschnitt vergehen etwa 3,4 Jahre vom Erstsymptom bis eine MS diagnostiziert wird.<sup>8</sup> Die Symptome der Erstmanifestation sind breit gestreut und reichen je nach Lokalisation der Läsionen im zentralen Nervensystem (ZNS) von Gefühlsstörungen über Gang- und Gleichgewichtsstörungen, Sehinderung oder Doppelbildern bis hin zu Kraftlosigkeit und unspezifischen Schmerzen. Eine Übersicht über die Häufigkeit der Erstsymptome und der verschiedenen Störungen im Krankheitsverlauf findet sich in Abbildung 1.2-1:



**Abbildung 1.2-1:**

Häufigkeit von Funktionsstörungen zu Beginn und im Verlauf der MS, Analyse aktueller und retrospektiver Daten von 1271 Patienten einer multizentrischen Studie.<sup>26</sup>

Die Diagnosestellung für die vorliegende Anwendungsbeobachtung erfolgte gemäß den jeweils aktuellen von den internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Kriterien.

Dies waren bis zum Jahre 2001 die Kriterien nach Poser et al.,<sup>27</sup> bei denen die Patienten anhand von Verlauf (Anzahl der Schübe), Klinik (monofokale oder multifokale Läsionen) und paraklinischen Befunden (Liquorbefund, visuell/akustisch evozierte Potentiale) in vier verschiedene Kategorien eingeordnet wurden, und zwar in die klinisch wahrscheinliche, die laborunterstützt wahrscheinliche, die klinisch definitive sowie die laborunterstützt definitive MS (Anhang 7.2).

Seit 2001 wird die Erkrankung anhand der Kriterien nach McDonald et al.<sup>28</sup> diagnostiziert, bei denen zusätzlich die Befunde der Magnetresonanztomographie (MRT) mit einbezogen werden (Anhang 7.3). So ist es möglich, die Krankheit bereits nach dem Auftreten des ersten Schubes zu diagnostizieren, wenn sich im MRT-Befund Hinweise für eine disseminierte Krankheitsaktivität ergeben<sup>29</sup>(Anhang 7.4).

### **1.1.3 Verlaufsformen**

---

Anhand von Beginn und weiterem Verlauf der Erkrankung wird die MS (MS) in drei verschiedene Verlaufsformen unterteilt:<sup>30,31</sup>

1. RR-MS: schubförmige MS (relapsing remitting MS)
2. SP-MS: sekundär chronisch progrediente MS (secondary progressive MS)
3. PP-MS: primär chronisch progrediente MS (primary progressive MS)

Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Klärung zweier Begriffe, welche im Zusammenhang mit dem Verlauf der MS häufig verwendet werden:

Als *Schub* bezeichnet man die akute Manifestation neurologischer Ausfälle oder eine Verschlechterung vorbestehender Symptome, die mindestens 24 Stunden lang anhält und nicht auf physiologische Schwankungen oder assoziierte Infekte/Fieber zurückgeführt werden kann. Falls es innerhalb von 4 Wochen zu einer Häufung neuer Symptome kommt, werden diese demselben Schub zugerechnet.

Von einer *chronischen Progredienz* spricht man, wenn sich der neurologische Befund oder die Behinderung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ohne Remission kontinuierlich verschlechtert.

Bei bis zu 90% der Patienten findet sich zu Beginn der Erkrankung ein *schubförmig-rezidivierender* Verlauf (*RR-MS*).<sup>11,31</sup> Im Rahmen des inflammatorischen Geschehens entwickeln sich die entsprechenden Symptome typischerweise im Laufe weniger Tage, erreichen nach 1 bis 2 Wochen ihre maximale Ausprägung und klingen dann über einige Wochen oder Monate wieder ab. Hierbei sind sowohl komplette als auch inkomplette Remissionen zu beobachten. Zwischen den einzelnen Schüben findet keine Progression der Erkrankung statt.

Bei ca. 30-40% der Patienten geht der schubförmig-rezidivierende Verlauf nach einer Erkrankungsdauer von ungefähr 10-15 Jahren in eine *sekundär chronisch progrediente* Verlaufsform (*SP-MS*) mit stetiger Verschlechterung der neurologischen Symptome über.<sup>30</sup> Gelegentliche Schübe sowie geringfügige Remissionen sind (vor allem in der Übergangsphase) nach wie vor möglich.

Nur in ca. 10-15% der Fälle manifestiert sich die MS von Beginn an durch eine *chronisch-progrediente* Verschlechterung der neurologischen Symptome (*PP-MS*).

Abgesehen von diesen typischen Verlaufsformen gibt es weitere teils fulminant verlaufende demyelinisierende Erkrankungen wie die Marburg-Variante der MS, die isolierte Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) oder die konzentrische Sklerose (Balo-Syndrom).<sup>32</sup> Vor allem durch den Einsatz der MRT ist eine Abgrenzung dieser Sonderformen schon zu Lebzeiten des Patienten möglich, allerdings ist der pathophysiologische Unterschied dieser Erkrankungen zur MS bislang noch relativ unklar.<sup>33</sup>

#### **1.1.4 Prognose**

---

Selbst wenn die Diagnose der MS gesichert wurde, ist es kaum vorhersehbar, welchen Verlauf die Erkrankung nehmen wird, zumal bislang keine zuverlässigen Prädiktoren hierfür identifiziert werden konnten. Im Mittel kommt es zu Beginn der Erkrankung zu 0,6-0,9 Schüben pro Jahr. Im Durchschnitt ist mehr als die Hälfte der MS-Patienten 15 Jahre nach Diagnosestellung noch gehfähig. Weniger als 10% der Patienten versterben an den direkten Folgen der Erkrankung oder deren Komplikationen.<sup>34</sup>

Immerhin konnten einige Hinweise auf eine günstige Prognose identifiziert wer-

den. Hierzu zählen unter anderem ein Beginn der Erkrankung in jungen Jahren, weibliches Geschlecht, ein niedriger Behinderungsgrad nach den ersten 5 Jahren, sowie ein schubförmiger Verlauf mit geringer Schubrate in den ersten Jahren.<sup>35,36</sup> (Siehe Tabelle 1.4-1) Allerdings ist auch die Aussagekraft dieser Faktoren nur auf den Zeitraum bis zum Eintreten einer bleibenden Behinderung begrenzt und hat dann für den weiteren Verlauf der Erkrankung keine Wertigkeit mehr.<sup>36</sup>

#### **1.1.4.1 Prognose der schubförmigen (RR-) Multiple Sklerose**

Die RR-MS schreitet in Bezug auf das Erreichen eines bestimmten, bleibenden Invalidisierungsgrades im Durchschnitt wesentlich langsamer fort als die Verlaufsform der PP-MS. Mit zunehmender Erkrankungsdauer nimmt jedoch die Anzahl der Patienten, deren Verlauf von einer RR-MS in den einer SP-MS übergeht, stetig zu. Laut einer Studie von Weinshenker et al.<sup>35</sup> ist nach einem Zeitraum von  $\geq 26$  Jahren bei knapp 90% der Patienten die RR-MS in eine SP-MS übergegangen.

#### **1.1.4.2 Prognose der primär (PP-) und sekundär chronisch progredienten (SP-) Multiple Sklerose**

PP-MS Patienten sind bei Beginn der Erkrankung zwar im Durchschnitt älter als Patienten mit einer RR-MS,<sup>37</sup> dafür schreitet die Erkrankung aber im Gegensatz zur RR-MS schneller voran. Zudem leiden die Patienten von Beginn an signifikant häufiger unter Funktionseinbußen im Bereich von Kleinhirn und Hirnstamm sowie unter motorischen Symptomen.<sup>37</sup> Ein früh beginnendes und schnelles Fortschreiten der Invalidisierung in drei oder mehr Funktionsbereichen scheint mit einer ungünstigen Langzeitprognose assoziiert zu sein.<sup>10</sup> Im MRT wird eine verstärkte Gadolinium-Anreicherung im Bereich der Läsionen zu Beginn der Erkrankung mit einem ungünstigen klinischen Verlauf in Zusammenhang gebracht.<sup>38</sup>

**Prognostisch günstige Faktoren**

Monosymptomatischer Beginn  
Nur sensible Symptome  
Kurze Dauer der Schübe  
Gute Rückbildung der Schübe  
Erhaltene Gehfähigkeit  
Erkrankungsbeginn < 35. Lebensjahr  
Keine intrathekale IgG-Produktion

**Prognostisch ungünstige Faktoren**

Polysymptomatischer Beginn  
Früh motorische und zerebelläre Symptome  
Lang dauernde Schübe  
Schlechte Rückbildung der Schübe  
Initial zahlreiche Läsionen in der MRT  
Früh pathologische SEP und MEP  
Intrathekale IgM-Produktion

**Tabelle 1.4-1:**

Zusammenstellung von Faktoren, die den Krankheitsverlauf von Patienten mit RR-MS, SP-MS, PP-MS und MS im initial Stadium beeinflussen (aus den Behandlungsleitlinien der DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie<sup>39</sup>)

## 1.1.5 Pathophysiologie

---

Bereits 1880 beschrieb Charcot die Pathologie der MS als einen inflammatorischen Prozess, der gekennzeichnet ist durch fokale Plaques mit Demyelinisierung der weißen Substanz in Gehirn und Rückenmark.<sup>40</sup> Nach gängiger Auffassung basieren die Entzündungsmechanismen auf einer T-Zell-vermittelten Autoimmunreaktion gegen Myelin und möglicherweise auch weitere Antigene des ZNS.<sup>41,42</sup> Für diesen Pathomechanismus spricht, dass sich im Tiermodell durch die Injektion von myelinbasischem Protein eine experimentelle Autoimmun-Enzephalopathie (EAE) auslösen lässt, welche der MS beim Menschen sehr ähnelt. Dennoch ist eine Übertragung der tierexperimentellen Beobachtungen auf die MS beim Menschen nur bedingt möglich,<sup>42,43</sup> weil beim Menschen zumindest teilweise auch noch andere Immunzellen involviert sind, als bei der EAE im Tiermodell.<sup>44</sup>

Im Blut gesunder Menschen finden sich auch unter normalen Bedingungen autoreaktive T-Zellen. Durch eine Störung regulatorischer Immunmechanismen (exogene Einflüsse) können diese bei entsprechender Prädisposition (genetische Komponente) offensichtlich jedoch so aktiviert werden, dass diese die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im ZNS eine Entzündungsreaktion hervorrufen.<sup>45</sup> Aufgrund dieser Entzündungsreaktion kommt es zu einer Störung der Integrität der

Blut-Hirn-Schranke. Dadurch können gegen Myelinbestandteile gerichtete Autoantikörper im Zusammenspiel mit dem Komplement-System, exzitotoxischen Metaboliten und aktivierter Mikroglia eine immunpathologische Kaskade in Gang setzen, die zu einer axonalen Demyelinisierung in den betroffenen Arealen führt.<sup>46</sup> Die Demyelinisierung hat eine Schädigung unterschiedlichen Ausmaßes bis hin zur kompletten Zerstörung der entsprechenden Axone zur Folge.<sup>47,48</sup>

Eine Remyelinisierung durch Oligodendrozyten oder die Umorientierung gesunden Nervengewebes können die läsionsbedingten Funktionseinbußen zumindest teilweise wiederherstellen.<sup>49</sup> Rezidivierende Schübe führen jedoch zu einer Erschöpfung dieser Reparaturmechanismen, sodass es im weiteren Verlauf zum Untergang der Oligodendrozyten und zu einer astroglösen Narbenbildung kommt.<sup>50,51</sup> Diese dürfte maßgeblich dafür verantwortlich sein, dass die entsprechenden neurologischen Defizite im fortgeschrittenen Krankheitsstadium persistieren.<sup>52</sup>

Bei den chronisch progredienten Verlaufsformen der MS (SP-MS und PP-MS) sind die oben beschriebenen Läsionen in der weißen Substanz auch vorhanden, sie zeigen aber nicht mehr die typischen Hinweise auf einen aktiven Entzündungsprozess als Auslöser der Demyelinisierung.<sup>53</sup> Stattdessen findet eine langsamere, randbetonte und nur mäßig von T-Zellen und Mikroglia geprägte Ausdehnung der Entzündungsherde statt.<sup>54</sup> Zusätzlich zeigt sich aber auch in der umgebenden weißen Substanz, der so genannten „normal-appearing white matter“, eine diffuse Entzündungsreaktion, die primär durch eine axonale Schädigung und erst in zweiter Linie durch Demyelinisierungsprozesse gekennzeichnet ist.<sup>55</sup> Entgegen bisherigen Annahmen kann bei dieser Verlaufsform sogar die graue Substanz von der Demyelinisierung betroffen sein, und zwar mit bis zu 60% des gesamten Kortex.<sup>55</sup>

Sowohl die Auslöser als auch der Verlauf und die Prognose der MS sind komplex und heterogen, dies gilt auch für die Pathologie. Nicht zuletzt deshalb entstand die Hypothese, dass die MS keine Krankheit im engeren Sinne ist, sondern vielmehr eine Manifestationsform unterschiedlicher pathogenetischer Entitäten, deren gemeinsame Endstrecke die entzündliche Demyelinisierung des ZNS darstellt. So zeigten sich bei einer detaillierten neuropathologischen Untersuchung aktiver Läsionen trotz großer Ähnlichkeit auch einige Unterschiede bezüglich der Demyelinisierungsmuster. Diese erlaubt den Autoren zufolge eine Einteilung der Läsionen in

vier verschiedene Gruppen, wobei den jeweiligen Gruppen auch unterschiedliche pathogenetische Charakteristika zugeordnet werden können:<sup>46,52</sup>

- Durch Makrophagen vermittelte Demyelinisierung
- Durch Antikörper vermittelte Demyelinisierung
- Distale Oligodendrogliopathie
- Primäre Oligodendrozyten-Degeneration mit sekundärer Demyelinisierung

Interessanterweise unterscheiden sich die Demyelinisierungsmuster zwischen den einzelnen Patienten, bei den jeweiligen Patienten fand sich jedoch bei allen Läsionen stets dasselbe Muster. Der Nachweis einer Korrelation zwischen dem Typ der Läsion und dem Verlauf der Erkrankung konnte bislang noch nicht erbracht werden.<sup>56</sup> Es gibt jedoch bereits Hinweise darauf, dass die Unterschiede in der zugrundeliegenden Pathogenese auch für das Ansprechen auf mögliche Therapieansätze von entscheidender Bedeutung sein können.<sup>57</sup>

## 1.2 Therapie

---

Entsprechend der komplexen Pathogenese und der infolgedessen auch sehr individuellen Krankheitsverläufe erfordert die Therapie der MS einen multimodalen Ansatz.

Die medikamentöse Therapie der MS beinhaltet einerseits die Behandlung des akuten Schubes und andererseits eine immunmodulatorische bzw. immunsuppressive Therapie mit dem Ziel der Verbesserung des längerfristigen Krankheitsverlaufes. Zusätzlich zur Pharmakotherapie sollten krankengymnastische Übungen, physikalische Therapie, rehabilitative Maßnahmen und auch psychologische Hilfestellung in Abhängigkeit von der jeweiligen Situation des Patienten zur Anwendung kommen.<sup>58,59</sup>

Insbesondere sollte auch der symptomatischen Behandlung der einzelnen neurologischen Störungen ein hoher Stellenwert zukommen, weil dadurch trotz der zunehmenden Invalidisierung eine möglichst hohe Lebensqualität erhalten werden kann.<sup>60</sup>

Die MS Therapie Konsensusgruppe (MSTKG) gibt seit 1999 regelmäßig aktuali-

sierte Therapieempfehlungen heraus, in denen die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse berücksichtigt werden (Siehe Abbildung 1.2.1).<sup>59</sup>

## **1.2.1 Therapie der schubförmigen Verlaufsform**

---

### **1.2.1.1 Basistherapie**

Die Basistherapie der schubförmigen Verlaufsform hat zum Ziel, durch Immunmodulation bzw. Immunsuppression die Häufigkeit und Schwere der Schübe so gut wie möglich einzudämmen und dadurch langfristig die Kumulation persistierender neurologischer Ausfallserscheinungen so weit als möglich zu verzögern.

Nach Empfehlung der MSTKG sollte die Basistherapie der MS bereits nach dem ersten Schub eingeleitet werden, wenn der Nachweis für das Vorliegen einer aktiven Erkrankung erbracht werden konnte.<sup>59,61</sup>

#### **1.2.1.1.1 Interferon-beta (IFN-β)**

Interferone sind natürlich vorkommende Glykoproteine aus der Familie der Zytokine. Sie haben eine ausgeprägt antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Wirkung.<sup>62</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von Interferon-beta (IFN-β) sowohl die Häufigkeit als auch die Intensität der Schübe reduziert und die im MRT nachweisbare Krankheitsaktivität reduzieren kann.<sup>63</sup>

#### **1.2.1.1.2 Glatiramerazetat (GLAT)**

Eine Alternative zu IFN-β stellt die Therapie mit Glatiramerazetat (GLAT) dar.<sup>64,65</sup> GLAT ist ein synthetisches Oligopeptid,<sup>66</sup> das die Produktion antiinflammatorischer Zytokine fördert und die Aktivität autoreaktiver T-Lymphozyten hemmt. Zudem reduziert es die Reaktion des Immunsystems auf die Demyelinisierungen und wirkt



dabei weitgehend MS-spezifisch.<sup>62,67</sup> Auch die Anwendung von GLAT führt zu einer signifikanten Reduktion der Schübe, vor allem wenn die Therapie in einem frühen Krankheitsstadium begonnen wird.<sup>68</sup>

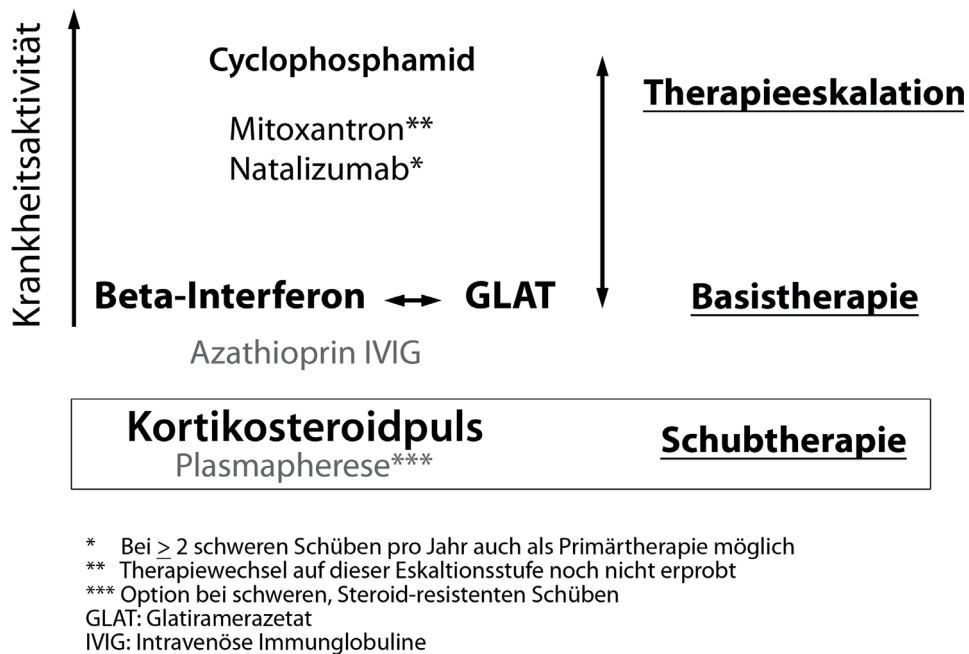
#### **1.2.1.1.3 Azathioprin**

Azathioprin ist ein Zytostatikum, welches in den Purinnukleotid-Stoffwechsel eingreift. Es hemmt die Lymphozyten-Proliferation, reduziert die Zellzahl im Liquor und die intrathekale IgG-Synthese.<sup>69,70</sup> Die Eignung von Azathioprin zur Verringerung der Schubrate und Verzögerung der Krankheitsprogression konnte durch eine Meta-Analyse bestätigt werden.<sup>71</sup> Aufgrund der vergleichsweise geringen Effektivität ist es gemäß den Empfehlungen der MSTKG jedoch lediglich ein Basistherapeutikum der zweiten Wahl.<sup>59</sup>

#### **1.2.1.1.4 Intravenöse Immunglobuline (IVIg)**

Auch die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen stellt nach Empfehlung der MSTKG eine Therapieoption der zweiten Wahl dar.<sup>59</sup> Laut einer im Jahre 2003 publizierten Meta-Analyse ist ein positiver Effekt auf die Schubrate und die Aktivität der Erkrankung nachweisbar.<sup>72</sup> Eine Zulassung für die Behandlung der MS wurde bislang jedoch noch nicht erteilt.

## 1.2.2 Therapie des akuten Schubes



**Abbildung 1.2.1:**

Schema zur immunmodulatorischen Stufentherapie der schubförmigen MS nach Empfehlung der MS Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) 2006<sup>59</sup>

Das Therapieziel bei der Behandlung eines akuten Schubes (Definition siehe: 1.1.3 Verlaufsformen) ist eine Eindämmung des inflammatorischen Geschehens sowie eine möglichst schnelle Rückbildung der beeinträchtigenden Symptome.

### 1.2.2.1 Kortikoid-Pulstherapie

Die Kortikoid-Pulstherapie stellt die Standardtherapie des akuten Schubes dar, weil sie als einzige etablierte Therapieoption nachweislich die funktionelle Regeneration beim akuten Schub beschleunigen kann.<sup>73,74</sup> Nach der aktuellen Datenlage kann jedoch von der Kortikoid-Pulstherapie kein längerfristiger Nutzen im Sinne einer Reduktion oder Verzögerung weiterer Schübe erwartet werden.<sup>63</sup>

Die MSTKG empfiehlt die intravenöse Gabe von 1000 mg Methylprednisolon an drei aufeinander folgenden Tagen. Die Gabe von 500 mg Methylprednisolon an

fünf aufeinander folgenden Tagen scheint ähnlich wirksam zu sein.<sup>75,76</sup>

Methylprednisolon ist ein synthetisches Kortikosteroid mit nur geringer mineralokortikoider Wirkung.<sup>77</sup> Es dämpft die inflammatorische Zytokin-Kaskade, hemmt die T-Zell-Aktivierung, verringert die Einwanderung von Entzündungszellen in das ZNS und begünstigt die Apoptose von aktivierten Entzündungszellen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es indirekt die zytotoxischen Effekte von Stickstoffmonoxid (NO) und Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) vermindert.<sup>78</sup>

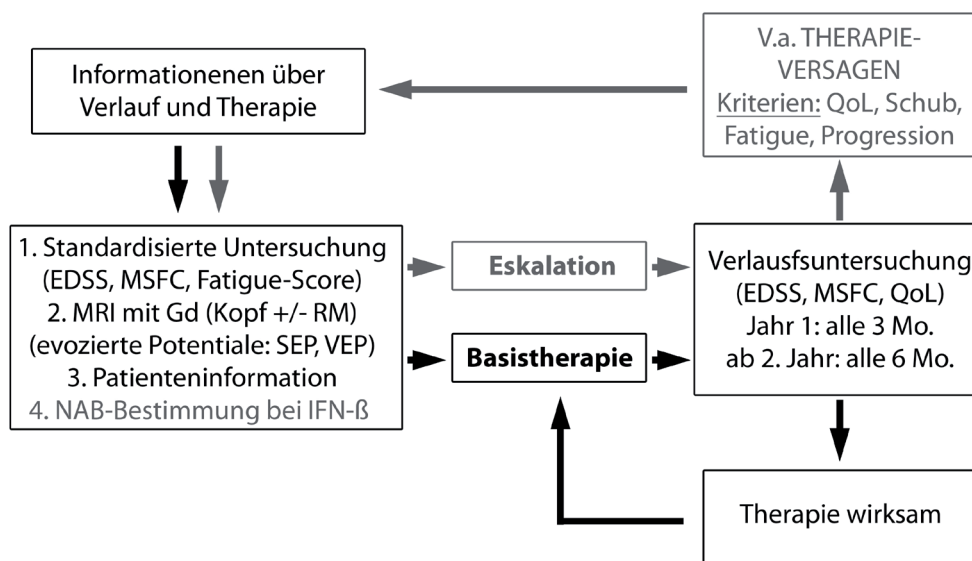
Die Verabreichung hoch dosierter Dosen von Methylprednisolon im Rahmen der Kortikoid-Pulstherapie gilt als nebenwirkungsarm. Bislang gibt es keine überzeugenden Hinweis auf den Vorteil einer ausschleichenden Dosierung nach der oben beschriebenen, kurzzeitigen Anwendung.<sup>79</sup>

#### **1.2.2.2 Plasmapherese**

Bei fehlendem Ansprechen auf die Kortikoid-Pulstherapie kann eine weitere Pulstherapie mit doppelter Dosis versucht werden oder als Behandlungsalternative eine Plasmapherese in Betracht gezogen werden.<sup>59</sup> Die Rationale hierfür ist durch histopathologische Studien gelegt worden, welche darauf hinweisen, dass in solchen Fällen vorwiegend humorale Faktoren wie Autoantikörper, Komplementfaktoren und andere Mediatoren für die Entwicklung der Läsionen verantwortlich sind.<sup>46</sup> Deren Entfernung aus dem Blut könnte die Behandlungserfolge erklären, die im Rahmen von Plasmapherese-Studien mit geringer Fallzahl erzielt wurden.<sup>80,81</sup> Dennoch stellt dieser Behandlungsansatz bislang keine etablierte Therapieoption dar, sondern kann lediglich im Sinne eines individuellen Heilversuches zur Anwendung kommen.

### 1.2.3 Therapieeskalation bei zunehmender Krankheitsaktivität

Wegen des sehr individuellen Krankheitsverlaufes, der potentiellen Nebenwirkungen, vieler noch offener Fragen bezüglich einer optimalen Therapie und nicht zuletzt auch wegen der hohen Kosten der Immuntherapie empfiehlt die MSTKG eine standardisierte Verlaufsbeobachtung der MS-Patienten<sup>59</sup> (Abbildung 1.6.3-1)



**Abbildung 1.6.3-1:**

Vorschlag zur standardisierten Verlaufsbeobachtung unter Immuntherapie der MS nach Empfehlung der MS Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) 2006<sup>59</sup>; Gd = Gadolinium, RM = Rückenmark, QoL = Lebensqualität, NAB = Neutralisierende Antikörper, EDSS = Expanded Disability Status Score, MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite, MRI = Magnetic Resonance Imaging, SEP = Somatosensibel evozierte Potentiale, VEP = Visuell evozierte Potentiale, IFN-β = Interferon-beta

Ergibt sich bei der Verlaufsbeobachtung der Verdacht auf ein Versagen der angewandten Therapie, sollte nach der notwendigen Diagnostik zur Erhärtung des Verdachtes eine Eskalation der Therapie, also der Einsatz potenterer, aber auch potentiell gefährlicherer Substanzen erwogen werden (siehe Abbildung 1.6.3-1).

### 1.2.3.1 Natalizumab

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen  $\alpha$ 4-Integrin, der die Migration von Monozyten und Lymphozyten in die inflammatorischen ZNS-Läsionen hemmt.<sup>82,83</sup> Die Therapie mit Natalizumab führt zu einer deutlichen Reduktion der Schübe und bei einem Teil der Patienten sogar zur vollständigen Unterdrückung von Zeichen weiterer Krankheitsaktivität.<sup>84,85</sup> Nach dem Bekanntwerden von Fällen progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter der Anwendung von Natalizumab in Kombination mit IFN- $\beta$  musste das Medikament jedoch vorübergehend vom Markt genommen werden.<sup>84</sup> Nach weitergehenden Untersuchungen<sup>86</sup> ist es inzwischen wieder als Monotherapie im Rahmen der Eskalation bei Patienten mit sehr aktivem schubförmigen Krankheitsverlauf zugelassen worden.<sup>59</sup>

### 1.2.3.2 Mitoxantron

Mitoxantron ist ein Zytostatikum aus der Klasse der Anthracenedione, welches 1979 entwickelt wurde und seit 1985 in Deutschland zur onkologischen Therapie besonders beim Mammakarzinom, fortgeschrittenen Prostatakarzinom, bei verschiedenen Lymphomen und Leukämien im Erwachsenenalter eingesetzt wird.<sup>87</sup> Aufgrund positiver tierexperimenteller Befunde wurde Mitoxantron von Gonsette im Jahre 1987 erstmals zur Therapie der MS getestet,<sup>88</sup> seitdem wurde es off-label in Studien zur Therapie von Patienten mit hochaktivem, schubförmigem Krankheitsverlauf untersucht. Im Jahre 1998 wurde eine europäische Studie zum Einsatz von Mitoxantron bei Patienten mit hoher Schubfrequenz bzw. sekundär chronisch progredientem Verlauf publiziert,<sup>89</sup> die einen dosisabhängigen, signifikanten Effekt auf Schubrate, Krankheitsprogression und Aktivität der Läsionen im MRT-Befund aufzeigte. Aufgrund dieser Daten wurde Mitoxantron im Herbst 2000 in den USA und 2002 in Deutschland für die Therapie der MS zugelassen.

Mitoxantron wird nach der intravenösen Verabreichung sehr schnell aus dem Plasma in das Gewebe umverteilt und hat dabei ein großes Verteilungsvolumen. Fünf bis 22 Stunden nach der Injektion liegen die Konzentrationen von Mitoxantron im Gewebe über denen vom Plasma. Die Elimination aus dem Plasma kann am ehes-

ten mit einem 3-Kompartiment-Modell mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 9 Tagen beschrieben werden und erfolgt sowohl renal als auch hepatobiliär.<sup>90</sup>

Mitoxantron ist ein Topoisomerase-II-Inhibitor und induziert dadurch Quervernetzungen, Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA.<sup>91</sup> Die immunsuppressive Wirkung entfaltet Mitoxantron primär durch die Störung der Proliferation verschiedener Zell-Linien des Immunsystems, unter anderem Makrophagen, B-Lymphozyten und T-Helfer-Zellen.<sup>92,93</sup> In Abhängigkeit von der Konzentration reichen die Effekte von einer Induktion der Apoptose bis hin zur Lyse der betreffenden Zellen.<sup>94</sup>

Ergebnisse von Neuhaus et al. zufolge überwiegen die lytischen Effekte oberhalb einer Serumkonzentration von etwa 20 ng/ml.<sup>95</sup> Da eine solche Konzentration bei der üblichen Dosierung von 12 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche nur etwa 10 Tage gegeben wäre, vermuten die Autoren, dass nach der Applikation von Mitoxantron zunächst für kurze Zeit die lytischen Effekte überwiegen und die längerfristige Immunsuppression primär über die Induktion von Apoptose in den betreffenden Immunzellen vermittelt wird.<sup>96</sup>

Die häufigsten Nebenwirkungen von Mitoxantron, wie Übelkeit, Haarausfall und Menstruationsstörungen, sind meist reversibel. (Tabelle 1.6.3.2-1)

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>	
Übelkeit	76%*	
Haarausfall	61%*	
Menstruationsstörungen	61%*	
Atemwegsinfekte	53%	
Harnwegsinfekte	32%*	
Amenorrhoe > 6 Monate	25%*	
Stomatitis	19%	
Leukopenie	19%*	
Arrhythmien	18%	
Diarrhoe	16%	*in der Mitoxantron-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe <sup>89</sup>
Anstieg der Leberwerte	15%*	

**Tabelle 1.6.3.2-1:**

Die Häufigkeit verschiedener Nebenwirkungen in der multizentrischen „Mitoxantron in multiple sclerosis (MIMS)-Studie; Insgesamt wurden 188 Patienten mit sekundär chronisch progredienter (n=94) und progredient schubförmiger MS (n=94) therapiert. Die Patienten wurde alle drei Monate mit Placebo (n=64) oder Mitoxantron in einer Dosis von 5mg/m<sup>2</sup> (n=64) bzw. 12 mg/m<sup>2</sup> (n=60) behandelt. Die Behandlungsdauer betrug bis zu 2 Jahre.

Es wurden jedoch auch irreversible Nebenwirkungen beobachtet. Sie können wie im Falle einer möglicherweise persistierenden Infertilität tiefgreifenden Einfluss auf die Lebensplanung der Patienten haben. Es besteht der Verdacht, dass die Verabreichung von Mitoxantron das Risiko für die Entwicklung einer akuten Leukämie steigert. Das relative Risiko hierfür wurde bei einer retrospektiven Untersuchung von knapp 1400 MS Patienten (SP-MS, PP-MS und RR-MS) aus drei Studien mit Mitoxantron Monotherapie (mittlere kumulative Mitoxantrondosis 60mg/m<sup>2</sup> und mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 36 Monate) auf 0,07%<sup>97</sup> und unter Berücksichtigung von weiteren Fallberichten auf 0,21% kalkuliert.<sup>98</sup>

Für eine ausführlichere Diskussion der kardiotoxischen Nebeneffekte wird auf den Diskussionsteil dieser Arbeit verwiesen. Zusammengefasst bestehen Hinweise auf die dosisabhängige Entwicklung einer Kardiomyopathie, welche über eine reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction bis hin zum Tod durch Herzversagen reichen kann.<sup>99</sup>

Aufgrund dieser Befunde ist bis zum Vorliegen anders lautender Befunde Mitoxantron nur für die Anwendung bis zu einer Kumulativdosis von 140 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zugelassen,<sup>97</sup> was bei der Standarddosierung von 12 mg/m<sup>2</sup> die Therapie auf etwa 12 Zyklen begrenzt.

### **1.2.3.3 Cyclophosphamid**

Cyclophosphamid ist eine Stickstofflostverbindung aus der Klasse der Alkylantien, welche seit längerem zur Therapie der MS eingesetzt wird. Die Wirksamkeit dieses Zytostatikums wird jedoch kontrovers diskutiert,<sup>100</sup> sodass die Verwendung von Cyclophosphamid lediglich als ultima Ratio bei rasch progredientem Verlauf und dem Versagen der anderen Therapiemöglichkeiten inklusive Mitoxantron empfohlen werden kann.<sup>59,101</sup>

## **1.2.4 Therapie der chronisch progredienten Verlaufsformen**

Trotz einiger Forschungsarbeit ist für die primär chronisch progrediente Verlaufsform der MS bislang keine Therapie bekannt, die nachweisbar die Prognose der Erkrankung längerfristig verbessert.

### **1.2.4.1 IFN-β**

Die Studienlage zur Anwendung von IFN-β bei der Therapie der PP-MS ist bis dato sehr dürftig.

Leary et al.<sup>102</sup> führten bei 50 Patienten mit PP-MS eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie durch, bei der über 2 Jahre mit Placebo, 30µg oder 60µg IFN-β1a behandelt wurde. Weder bei den klinischen Funktionstests noch bei den MRT-Befunden zeigten sich jedoch Hinweise auf eine nachhaltige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes.

Montalban et al.<sup>103</sup> berichteten 2004 über eine randomisierte, placebokontrollier-



te Studie zur Wirksamkeit von IFN-β1b bei 73 Patienten mit schubförmiger (n=24) oder primär chronisch progredienter MS (n=49). Hierbei wurde der einen Hälfte der Patienten über zwei Jahre jeden zweiten Tag 8 Mio IE IFN-β, der anderen Gruppe ein Placebo subcutan injiziert. In einem Zwischenbericht nach 24 Monaten war im Vergleich zur Placebo-Gruppe lediglich in einem der beiden verwendeten neurologischen Beurteilungssysteme sowie in den MRT-Befunden eine Verlangsamung der Krankheitsprogression zu verzeichnen, eine Veröffentlichung der endgültigen Studienergebnisse steht jedoch noch aus.

Auch bei der Therapie der SP-MS konnten mit IFN-β bislang keine nachhaltigen Behandlungserfolge erzielt werden.

Kappos et al.<sup>104</sup> publizierten 2004 eine retrospektive Analyse zweier placebo-kontrollierter Studien zu den Effekten einer dreijährigen IFN-β1b-Therapie (8Mio IE) an einem europäischen und einem nordamerikanischen Patientenkollektiv. Es zeigte sich, dass sich das durchschnittliche Risiko für eine klinische Progression der Erkrankung um ca. 20% reduzieren lässt, wobei vor allem Patienten mit schnell fortschreitender Erkrankung und andauernder Schubaktivität von der Behandlung profitierten.

Dieser Befund wird durch eine weitere retrospektive Analyse von vier Studien – davon jeweils zwei mit IFN-β1a und IFN-β1b – gestützt.<sup>105</sup> Die leitenden Autoren kommen zu der Empfehlung, dass ein Therapieversuch mit Interferon auf die Patienten beschränkt werden sollte, die im Rahmen einer SP-MS zusätzlich zu der normalen Progression in den vergangenen zwei Jahren stärkere, invalidisierende Schübe erlitten haben.

#### **1.2.4.2 GLAT**

Während die Wirksamkeit von GLAT zur Behandlung der schubförmigen Verlaufsform der MS als gesichert angesehen werden kann, existieren keine verlässlichen Daten zur Wirksamkeit dieser Therapie bei den chronisch progredienten Verlaufsformen.

Im Jahre 2002 scheiterte mit der PROMiSe-Studie eine der größten bislang durchgeführten Untersuchungen zur Therapie der PP-MS. An 943 Patienten sollte in einer

doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie die Wirksamkeit von GLAT untersucht werden. Im Laufe der Studie stellte sich jedoch heraus, dass es - wohl auch aufgrund der Annahme einer falsch hohen Progressionsrate in der Placebogruppe – trotz der großen Fallzahl nicht möglich sein würde, einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen zu detektieren. Vorläufige Ergebnisse legten zwar nahe, dass GLAT den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen könnte, relativierend wurde aber auch festgestellt, dass die Interpretation der Daten schwierig ist.<sup>106</sup>

### **1.2.4.3 Mitoxantron**

Mitoxantron hat ebenso wie die anderen genannten Medikamente einen festen Stellenwert bei der Behandlung der RR-MS, es ist aber auch eine effektive Behandlungsoption für Patienten mit schweren Verlaufsformen der SP-MS. Dies legen die Ergebnisse einer kleineren Studie von Edan et al.<sup>107</sup> sowie die multizentrische, placebokontrollierte Doppelblindstudie der „Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis von Hartung et al.<sup>89</sup> nahe.

Edan et al.<sup>107</sup> verglichen die Wirkung einer Methylprednisolon-Monotherapie mit der einer Kombination von Mitoxantron und Methylprednisolon. Hierfür wurden 42 Patienten mit sehr aktiver RR- oder SP-MS in zwei Studienarme randomisiert. Die eine Gruppe erhielt 1g Methylprednisolon, die andere 1g Methylprednisolon und 20 mg Mitoxantron i.v. pro Monat über einen Zeitraum von 6 Monaten. Es zeigte sich in der Gruppe mit Kombinationstherapie eine signifikante Verringerung der Schubrate, eine Verzögerung der Invalidisierung, und ein höherer Prozentsatz an Patienten ohne aktive ZNS-Läsionen in den MRT-Kontrollen.

Auch Hartung und Mitarbeiter<sup>89</sup> untersuchten in der „Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis“ (MIMS)- Studie an 194 Patienten mit schwerer RR-MS und SP-MS die Wirkung von Mitoxantron. Dabei wurden den Patienten in einer multizentrischen, randomisierten Doppelblindstudie über 24 Monate jeweils alle drei Monate ein Placebo bzw. 5mg/m<sup>2</sup> oder 12mg/m<sup>2</sup> Mitoxantron verabreicht. Dabei zeigten sich dosisabhängig signifikante Vorteile für die Patienten in den Mitoxantron-Gruppen. Vor allem die Patienten mit der höheren Dosis erlitten während der Studiendauer weniger Schübe, zeigten eine langsamere Progression der Erkrankung und

wurden dementsprechend auch seltener in ein Krankenhaus eingewiesen.

Eine klinische Nachuntersuchung von 138 Studienteilnehmern nach 36 Monaten ließ sogar darauf schließen, dass der Effekt der Mitoxantron-Therapie auch über den Behandlungszeitraum hinaus angehalten hatte. Die Therapie mit Mitoxantron wurde insgesamt gut vertragen. Insbesondere in Bezug auf die Herzfunktion kam es weder zu Fällen von Pumpversagen noch zu anderen klinisch relevanten Anzeichen einer kardialen Dysfunktion. Allerdings fand sich bei jeweils zwei Patienten aus den Mitoxantron-Gruppen eine Verringerung der echokardiographisch gemessenen linksventrikulären Auswurfraction auf Werte unter 50%.<sup>89</sup>

Bislang gibt es keine Studien, die sich explizit mit der Mitoxantron-Therapie für Behandlung der PP-MS auseinandergesetzt haben. Es gibt zwar einige Hinweise dafür, dass dieser Ansatz erfolgreich sein könnte, aber vielleicht auch wegen der relativ niedrigen Prävalenz dieser Verlaufsform wurden bislang immer nur Studien durchgeführt, bei denen auch Patienten mit anderen Verlaufsformen (SP-MS, RR-MS) in das Kollektiv mit eingeschlossen wurden<sup>107,89</sup>. Darüber hinaus besteht noch Klärungsbedarf für einige grundlegende Aspekte der Mitoxantron-Therapie. Hierzu zählen insbesondere:

- Eine präzise Identifikation der Verlaufsformen von MS, die auf eine Therapie mit Mitoxantron besonders gut ansprechen.
- Eine Optimierung der Behandlungsprotokolle zur Verbesserung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses der Mitoxantron-Therapie sowie
- Weitergehende Untersuchungen bezüglich der kardiotoxischen Nebenwirkungen, die unter der Therapie mit Mitoxantron auftreten können

Die vorliegende Auswertung einer offenen Anwendungsbeobachtung sollte daher insbesondere die folgenden Fragestellungen näher beleuchten:

1. Ist die Kombination von Mitoxantron und Methylprednisolon wirksam bei der Therapie der PP-MS?
2. Wie effektiv ist die Kombination von Mitoxantron und Methylprednisolon bei der Behandlung der PP-MS im Vergleich zur SP-MS?

3. Ist es durch eine schrittweise Verlängerung der therapiefreien Intervalle zwischen den einzelnen Behandlungszyklen möglich, die gesamte Behandlungsdauer auszudehnen ohne den Effekt der Therapie zu gefährden?
4. Wie groß ist das Risiko kardiotoxischer Nebenwirkungen bei Therapie der MS mit Mitoxantron?

Um diese Fragen zu beantworten, wurde bei Patienten mit primär und sekundär chronisch progredienter MS eine kombinierte Mitoxantron-/Methylprednisolon-Therapie nach einem neu entwickelten Behandlungsprotokoll mit zunehmenden Zyklusabständen durchgeführt. In einem ersten Studienteil wurde die Effizienz dieses Therapieregimes (Fragen 1.-3.) untersucht und in einem zweiten Studienteil mit etwas größerem Patientenkollektiv nach potentiell kardiotoxischen Nebenwirkungen (Frage 4.) geforscht.

# 3 Untersuchungen zur Effektivität von Mitoxantron

## 3.1 Methodik

---

### 3.1.1 Studiendesign

---

#### 3.1.1.1 Einschlusskriterien

In die prospektive Anwendungsbeobachtung wurden in den Jahren von 1998 bis 2004 insgesamt 65 Patienten mit PP-MS und SP-MS eingeschlossen, die in der Neurologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht und behandelt wurden. Die Erkrankung wurde bis 2001 entsprechend den Kriterien von Poser et al.<sup>27</sup> und ab 2001 entsprechend den von McDonald et al. überarbeiteten Kriterien diagnostiziert<sup>28</sup> (siehe 1.1.2). Es wurden nur Patienten mit einer dokumentierten Krankheitsprogression von mindestens 0,5 Punkten auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS nach Kurtzke et al.,<sup>108</sup> siehe 3.1.3 und 7.1) innerhalb der letzten 12 Monate aufgenommen. Weitere Voraussetzung war ein fehlendes oder unzureichendes Ansprechen auf andere mögliche Therapieformen (z.B. IFN- $\beta$ ). Vor Beginn der Therapie wurde von allen Patienten eine Einverständniserklärung eingeholt und alle anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien abgesetzt. Die Untersuchung wurde un-

ter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki in ihrer aktuellen Fassung durchgeführt.<sup>109</sup>

### 3.1.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten:

- eine vorausgegangene oder laufende Behandlung mit Mitoxantron, anderen Zytostatika oder Bestrahlung

- Kontraindikationen gegen

#### 1. Methylprednisolon

(z.B.: Magenulkus, Osteoporose [bekannt durch Knochendichtemessung oder osteoporotische Frakturen], Glaukom, aktuell bestehende Infektionen, schwerer Diabetes mellitus [Blutglukose >180 mg/dl bei Aufnahme trotz Medikation], schwerer arterieller Hypertonus [definiert als arterieller Blutdruck >180 mm Hg (systolisch) oder >110 mm Hg (diastolisch) bei Aufnahme, entsprechend der WHO III<sup>o</sup>]

#### 2. Mitoxantron

(z.B.: Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) < 50 %, potentiell kardiotoxische Co-Medikation [z.B. Lithium], schwere Leber- und Nierenerkrankungen, Knochenmarkdepression, Malignome, Schwangerschaft und Stillzeit)

### 3.1.1.3 Dropout-Kriterien

Als Dropout-Kriterien wurden festgelegt:

- eine mangelnde Compliance (z.B. unregelmäßiges Erscheinen zu den vorgegebenen Behandlungszeitpunkten) sowie

- schwere Nebenwirkungen von

1. Methylprednisolon (z.B. schwere Hyperglykämie, hypertensive Krise,

Psychose)

2. *Mitoxantron* (z.B. schwere Infektionen nach Mitoxantron-Therapie, Zeichen einer Herzinsuffizienz, Abnahme der LV-EF < 50 % oder um >10 % vom Ausgangswert, neu aufgetretene Leber-, Nieren- oder Tumorerkrankungen, Leukämie, Mitoxantron-Allergie)

- Schwangerschaft während der Studienteilnahme

### **3.1.2 Behandlungsprotokoll**

---

Vor Beginn des ersten Behandlungszyklus wurden alle anderen immunsuppressiven und immunmodulierenden Therapien abgesetzt.

Neben einer eingehenden klinisch-neurologischen Untersuchung (siehe unten) wurden folgende Befunde erhoben:

- Laborstatus (inklusive Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte)
- EKG, transthorakale Echokardiographie
- ggf. Schwangerschaftstest

Für die prospektive Anwendungsbeobachtung wurde die Durchführung von insgesamt zehn Behandlungszyklen angestrebt. In die Auswertung wurden nur Daten von Patienten eingeschlossen, die mindestens vier vollständige Zyklen durchlaufen haben.

#### **3.1.2.1 Behandlungszyklus**

Jeder Behandlungszyklus verlief nach folgendem Schema:

1. Vor der ersten Verabreichung von Methylprednisolon wurde zu jedem Zyklus im Rahmen der Routinediagnostik die Leukozyten- und Thrombozytenzahl bestimmt, ein EKG geschrieben sowie eine Echokardiographie des Herzens durchgeführt.
2. Anschließend erfolgte die intravenöse Infusion von 500 mg Methylprednisolon an fünf aufeinander folgenden Tagen.



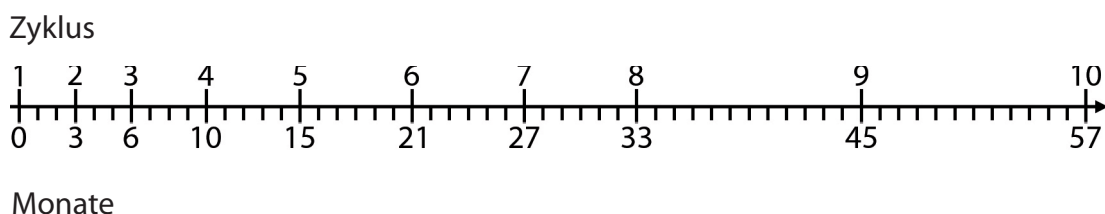
3. Am 3. Tag des Zyklus, eine Stunde nach der Methylprednisolon-Gabe, wurde Mitoxantron in einer Dosis von  $10 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche als i.v.-Infusion über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde verabreicht.
4. Eine halbe Stunde vor der Mitoxantron-Infusion wurde als antiemetische Prophylaxe 4 mg Odansetron gegeben.
5. Eine, zwei und vier Wochen nach Beendigung des Zyklus wurde routinemäßig nochmals die Leukozyten- und Thrombozytenzahl bestimmt.

### 3.1.2.2 Zyklus-Intervalle

Zwischen den einzelnen Behandlungszyklen wurden folgende Intervalle eingehalten:

- zwischen den ersten drei Zyklen lagen jeweils drei Monate
- zwischen dem 3. und 4. Zyklus vier Monate
- zwischen dem 4. und 5. Zyklus fünf Monate
- zwischen 5. bis 8. Zyklus jeweils sechs Monate und
- zwischen den Zyklen 8 bis 10 jeweils ein Jahr

Insgesamt ergab sich hiermit ein Beobachtungszeitraum von knapp 5 Jahren (57 Monate), über den sich die kumulativ verabreichte Dosis an Mitoxantron auf  $100 \text{ mg/m}^2$  summierte (siehe Abbildung 3.1.2.2-1). Dies liegt innerhalb des Grenzwertes, der aufgrund der Kardiotoxizität des Präparates nicht überschritten werden sollte.<sup>59</sup>



**Abbildung 3.1.2.2-1:**  
Grafische Darstellung der Zyklus-Intervalle

### 3.1.2.3 Modifikationen

- Bei Abnahme der Leukozytenzahl  $< 1000 /\mu\text{l}$  oder einer Thrombozytenzahl  $< 25.000 /\mu\text{l}$  in den 4 Wochen nach der Mitoxantrongabe wurde für den folgenden Zyklus eine Dosisreduktion auf  $8 \text{ mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche vorgenommen.
- Bei Anzeichen eines Infektes wurde der nächste Zyklus bis zur Infektfreiheit verschoben.
- Bei Auftreten eines schweren Schubes (definiert als Auftreten neuer Symptome von mehr als 48 Stunden Dauer mit einer Verschlechterung von mindestens einem EDSS Punkt in mindestens einem der Systeme Hirnstamm, Pyramidenbahn, Zerebellum und Sehbahn) wurde zusätzlich eine 5-tägige intravenöse Kortisontherapie (Methylprednisolon  $500 \text{ mg}/\text{d}$ ) angesetzt.

### 3.1.3 Untersuchungsprotokoll

---

Vor jedem Behandlungszyklus wurde der klinisch-neurologische Status der Patienten mit Hilfe des Expanded Disability Status Scale (EDSS nach Kurtzke et al.<sup>108</sup>) erhoben.

Der EDSS besteht aus einer zehnstufigen Ordinal-Skala, welche in Schritten von 0,5 Einheiten eingeteilt ist und von 0 (normaler neurologischer Befund) bis 10 (Tod infolge der MS) reicht.

In den niedrigen Behinderungsgraden beruht der EDSS vor allem auf der Bewertung von 8 funktionellen Systemen (Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, Blase/Mastdarm, Sehfunktion, zerebrale Funktionen und andere Funktionen). In den höheren Behinderungsgraden verschiebt sich der Schwerpunkt der Beurteilung auf die dem Patienten noch mögliche Gehstrecke, bzw. auf die noch möglichen selbständigen Verrichtungen in Rollstuhl oder Bett.<sup>108</sup>

### 3.1.4 Statistik

---

Für die statistische Auswertung wurde zunächst eine Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) mit den beiden kategorialen Prädiktoren Geschlecht (männlich/weib-

lich) und Progression (primär chronisch progredient / sekundär chronisch progredient) durchgeführt und wegen der Mehrfach-Testung eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Hierfür wurde das Programm Statistica 6 (Statsoft, Tulsa, OK, USA) verwendet.

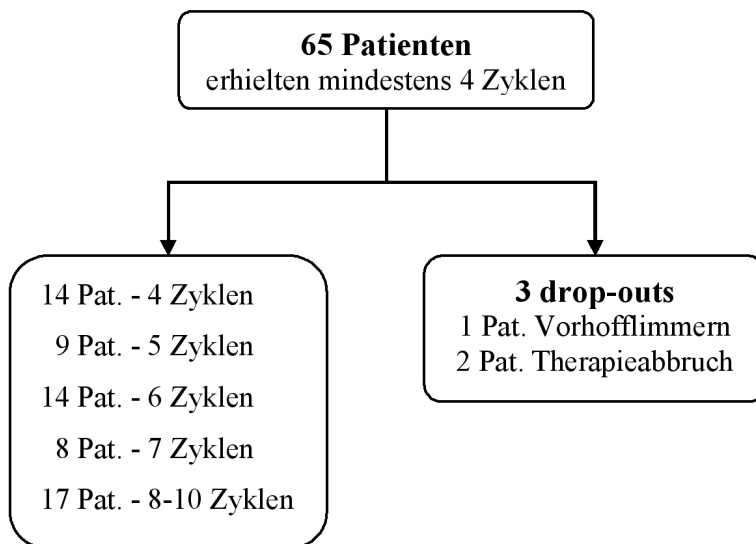
Im folgenden werden alle Daten als Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite dargestellt.

## 3.2 Ergebnisse

---

### 3.2.1 Patientenkollektiv

---



**Abbildung 4.1.1-1:**  
Studienablauf<sup>10</sup>

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 65 Patienten (39 Frauen, 26 Männer) eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten betrug  $47 \pm 11$  Jahre (20-75 Jahre). Zwanzig der Patienten hatten eine PP-MS und 45 Patienten eine SP-MS. Das mittlere Alter der an PP-MS erkrankten Patienten lag bei  $50 \pm 13$  Jahre (28-75 Jahre), das der an SP-MS erkrankten Patienten bei  $45 \pm 10$  Jahre (20-63 Jahre).

Von den 26 teilnehmenden Männern hatten 14 eine PP-MS und 12 eine SP-MS. Von den 39 teilnehmenden Frauen wiesen 6 eine PP-MS und 33 eine SP-MS auf.

Die Behinderungsprogression in den 12 Monaten vor Behandlungsbeginn betrug im Mittel  $0,7 \pm 0,4$  (0,5-2,5) EDSS-Punkte. Die mittlere Erkrankungsdauer bei Studienbeginn betrug  $12,6 \pm 8,0$  Jahre.

Von den 65 eingeschlossenen Patienten vollendeten 14 Patienten 4, 9 Patienten 5, 14 Patienten 6, 8 Patienten 7 und 17 Patienten 8-10 Zyklen (Abbildung 4.1.1-1).

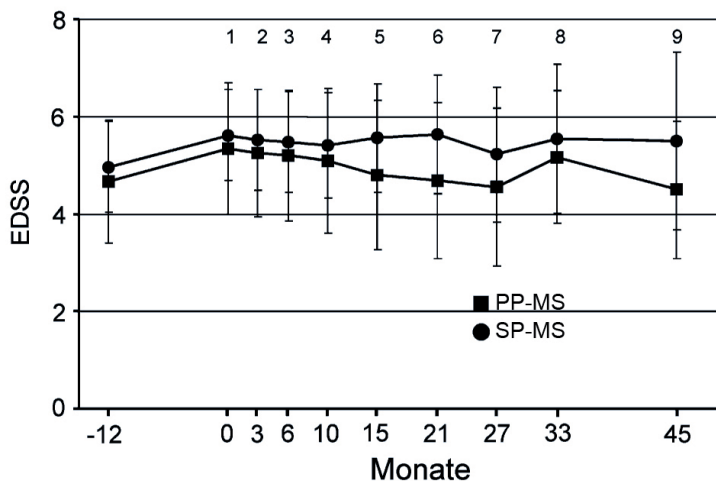
Somit erstreckte sich der mittlere Beobachtungs-Zeitraum über 22,1 (10-57) Monate. Die im Rahmen der Anwendungs-Beobachtung verabreichte kumulative Mitoxantron-Dosis lag bei  $115,7 \pm 34,6$  mg (60,0-190,1 mg). Bei einem Patienten musste die Dosis gemäß dem Studienprotokoll auf  $8 \text{ mg/m}^2$  KOF reduziert werden.

Drei der 65 Patienten schieden aus der Studie aus: Ein Patient, bei dem eine koronare Herzkrankheit bekannt war, zeigte erstmalig Vorhofflimmern. Zwei Patienten wurden aufgrund des nicht Erscheinens zu den vorgegebenen Behandlungszeitpunkten ausgeschlossen.

### 3.2.2 Veränderungen des Expanded Disability Status Scale-Werts

Zu Studienbeginn lag der mittlere EDSS-Wert in der PP-MS-Gruppe bei  $5,3 \pm 1,4$  (2,5-7,5) und in der SP-MS-Gruppe bei  $5,6 \pm 1,0$  (3,0-7,0).

Über den gesamten Zeitraum der Anwendungs-Beobachtung ergaben sich unter der kombinierten Mitoxantron/Methylprednisolon-Therapie keine signifikanten Veränderungen bezüglich des EDSS-Werts (Abbildung 4.1.2-1).



**Abbildung 4.1.2-1:** EDSS-Wert der Patienten mit PP-MS und SP-MS vor Therapie (-12 Monate = 12 Monate vor Therapie) und bei den Behandlungszyklen 1–9<sup>10</sup>

Die PP-MS-Gruppe hatte nach dem 4. Zyklus einen mittleren EDSS-Wert von 5,1 ±1,5 (2,5-7,0) und die SP-MS-Gruppe von 5,4±1,1 (3,0-7,0).

Der EDSS-Wert nach dem 8. Zyklus betrug bei der PP-MS-Gruppe im Durchschnitt 5,2 ±1,4 (3,5-6,5), bei der SP-MS-Gruppe 5,5 ±1,5 (3,0-8,0).

Die Kombinationstherapie mit Mitoxantron und Methylprednisolon über vier Zyklen führte bei 16 Patienten (36,4%) der SP-MS-Gruppe zu einer Verbesserung des EDSS-Werts um mindestens 0,5 Punkte, bei 23 (52,3%) Patienten ergab sich keine Veränderung und bei fünf (11,4%) Patienten verschlechterte sich der Wert um mindestens 0,5 Punkte.

In der PP-MS-Gruppe zeigte sich nach dem 4. Zyklus bei vier Patienten (22,2%) eine Verbesserung des EDSS-Werts, bei 13 Patienten (72,2%) ergab sich keine Veränderung und bei einem Patienten (5,6%) verschlechterte sich der EDSS-Wert um mindestens 0,5 Punkte (Tabelle 4.1.2-1).

Hinsichtlich des Patientengeschlechtes zeigten sich keine relevanten Unterschiede.

EDSS	Zyklus 4	Zyklus 6	Zyklus 8
	Anzahl Patienten (%)	Anzahl Patienten (%)	Anzahl Patienten (%)
<b>Primär chronisch progrediente MS</b>			
Verbessert	4 (22,2)	7 (53,8)	4 (66,7)
Unverändert	13 (72,2)	5 (38,5)	1 (16,7)
Schlechter	1 (5,6)	1 (7,7)	1 (16,7)
Insgesamt	18(100)	13 (100)	6 (100)
<b>Sekundär chronisch progrediente MS</b>			
Verbessert	16 (36,4)	7 (26,9)	5 (45,5)
Unverändert	23 (52,3)	11 (42,3)	4 (36,4)
Schlechter	5 (11,3)	8 (30,8)	2 (18,2)
Insgesamt	44 (100)	26 (100)	11 (100)

**Tabelle 4.1.2-1:**

Klinisch-neurologischer Befund der Patienten mit PP-MS und SP-MS nach dem 4., 6. und 8. Behandlungszyklus.<sup>110</sup> Eine Verbesserung bzw. Verschlechterung ist als Änderung des EDSS-Wertes um mindestens 0,5 Punkte des Ausgangswertes definiert.

de im Ansprechen auf die Therapie.

Verwendet man zur Beschreibung der Daten jedoch das Kriterium „EDSS-Wert verbessert/verschlechtert um  $\geq 0,5$  Punkte“, so kann man feststellen, dass es sowohl bei der PP-MS als auch bei der PS-MS bei mehr Patienten zu einer Verbesserung als zu einer Verschlechterung des EDSS-Werts gekommen ist.

Die Patienten mit PP-MS profitierten im Vergleich zur SP-MS-Gruppe tendenziell etwas mehr von der Therapie, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war.

# 4 Untersuchungen zur Kardiotoxizität von Mitoxantron

## 4.1 Methodik

---

### 4.1.1 Studiendesign

---

#### 4.1.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für den zweiten Studienteil zur Untersuchung der Kardiotoxizität von Mitoxantron entsprachen denen des ersten Studienteils (siehe 3.1.1.1).

#### 4.1.1.2 Ausschlusskriterien

Auch die Ausschlusskriterien entsprachen im Wesentlichen denen des ersten Studienteil (siehe 3.1.1.2); im Gegensatz zum ersten Studienteil führten Kontraindikationen gegen Methylprednisolon jedoch nicht zum Ausschluss, sondern in diesem Falle wurde eine Monotherapie mit Mitoxantron durchgeführt. Dies führte dazu, dass sich das Kollektiv im zweiten Studienteil gegenüber dem ersten von 65 auf 73 Patienten vergrößerte.

### 4.1.1.3 Dropout-Kriterien

Die Dropout-Kriterien im zweiten Studienteil entsprachen bis auf die Kontraindikation für Methylprednisolon denen des ersten Studienteils.

## 4.1.2 Behandlungsprotokoll

---

Ebenso entsprach das Behandlungsprotokoll dem des ersten Studienteils, wobei bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen Methylprednisolon auf dieses Medikament verzichtet wurde.

## 4.1.3 Untersuchungsprotokoll

---

Aufgrund der bekannten Kardiotoxizität von Mitoxantron wurde bei jedem Patienten die Herzfunktion engmaschig mittels EKG und transthorakaler Echokardiographie überwacht. Die echokardiographische Untersuchung wurde zwei-dimensional mit dem Toshiba Power Vision 6000 (Toshiba Europe, Neuss, Germany) durch die kardiologische Abteilung des Klinikums Großhadern sowie in Einzelfällen auch von niedergelassenen Kardiologen durchgeführt.

Hierbei wurden zur Detektion von Veränderungen im Sinne einer Kardiomyopathie vor allem die linksventrikulären Parameter enddiastolischer Durchmesser (EDD), endsystolischer Durchmesser (ESD) und die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion (FS) gemessen und zusammen mit der errechneten linksventrikulären Auswurf fraktion im zeitlichen Verlauf beurteilt.

Die linksventrikuläre Auswurf fraktion wurde anhand der Formel nach Teichholz et al.<sup>111</sup> berechnet:

$$LV\text{-}EF = \frac{[7/(2,4 \text{ LV-EDD})] \text{ LV-EDD}^3 - [7/(2,4 \text{ LV-ESD})] \text{ LV-ESD}^3}{[7/(2,4 \text{ LV-EDD})] \text{ LV-EDD}^3}$$

Diese Berechnung ist nach Kronik et al. in ihrer Aussagekraft vergleichbar einer monoplanaren Lävokardiographie des linken Ventrikels (Patienten, deren linksvent-



rikuläre Auswurffraktion Aufgrund einer sehr asymmetrischen Ventrikelkontraktion nicht mit der Formel nach Teichholz berechnet werden konnten, wurden nicht in die Studienpopulation aufgenommen).<sup>112</sup>

#### **4.1.4 Statistik**

---

Siehe Kapitel 3.1.4

## **4.2 Ergebnisse**

---

### **4.2.1 Patientenkollektiv**

---

Insgesamt wurden 73 Patienten für den Studienteil zur Untersuchung der potentiell kardiotoxischen Effekte von Mitoxantron eingeschlossen. Hierfür wurden weitere 8 Patienten eingeschlossen, die entweder die Methylprednisolon-Therapie verweigert hatten (2 Patienten), oder bei denen aufgrund von Kontraindikationen für Methylprednisolon eine Monotherapie mit Mitoxantron durchgeführt wurde.

Die entsprechenden Kontraindikationen waren im Einzelnen:

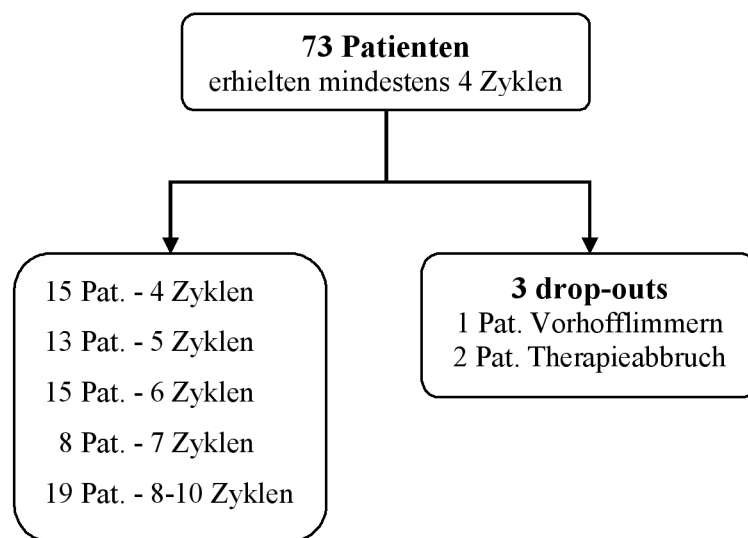
- Ein Patient hatte im Vorfeld der Therapie eine Femurkopfnekrose erlitten.
- Ein Patient hatte in der Vorgeschichte ein Magengeschwür und gastrointestinale Blutungen.
- Ein Patient mit Diabetes Mellitus hatte im Vorfeld unter Methylprednisolon eine schwere Hyperglykämie entwickelt.
- Ein Patient hatte in der Vorgeschichte eine Psychose.
- Ein Patient entwickelte unter dem zweiten Zyklus Methylprednisolon/Mitoxantron eine vorübergehende manische Störung, weshalb er im weiteren Verlauf Mitoxantron als Monotherapie erhielt.

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs lag bei  $48 \pm 12$  Jahren (20-

75 Jahre). Davon hatten 25 Patienten eine PP-MS, 47 Patienten eine SP-MS und ein Patient eine RR-MS.

Von den zusätzlich eingeschlossenen Patienten musste bei keinem die Mitoxantron-Dosis reduziert oder die Therapie abgebrochen werden, somit blieb es im Gesamtkollektiv bei einer durchgeführten Dosisreduktion und drei Studienabbrüchen.

Von den 70 eingeschlossenen Patienten vollendeten 15 Patienten vier, 13 Patienten fünf, 15 Patienten sechs, 8 Patienten sieben und 19 Patienten 8-10 Zyklen (Abbildung 4.2.1-1).



**Abbildung 4.2.1-1:**  
Studienablauf

Somit erstreckte sich der mittlere Beobachtungszeitraum über 23,4 Monate (10-57 Monate). Die im Rahmen der Anwendungs-Beobachtung verabreichte kumulative Mitoxantron-Dosis lag bei  $115 \pm 34,6$  mg (56,8-190,0 mg).

## **4.2.2 Auswertung der echokardiographischen Befunde**

---

Zur Beurteilung potentiell kardiotoxischer Nebenwirkungen der Mitoxantron-Therapie wurden im Rahmen der Anwendungsbeobachtung insgesamt 371 Echokardiogramme hinsichtlich EDD, ESD, FS und EF ausgewertet (Tabelle 4.2.2-1).

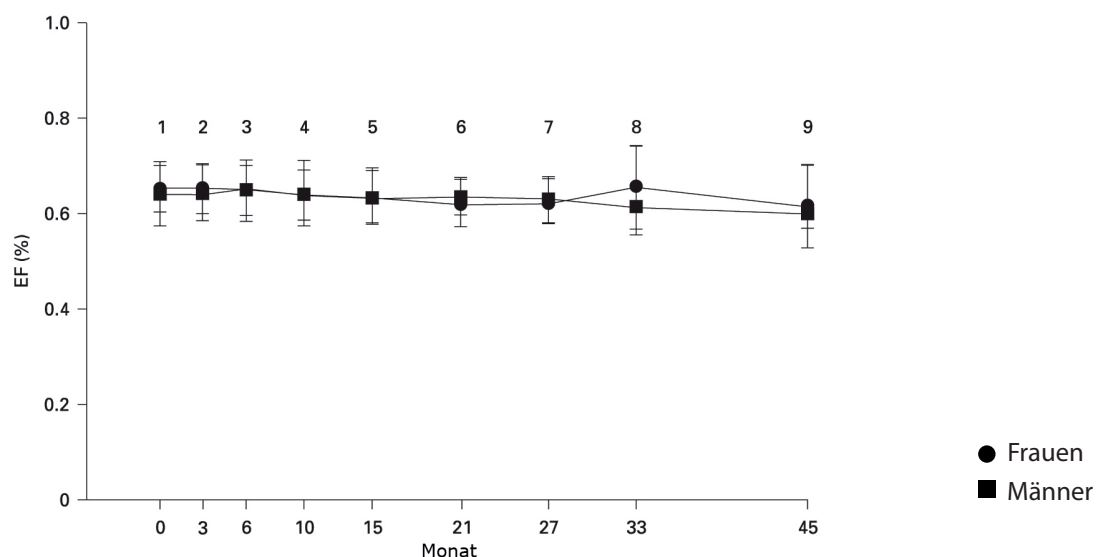
	n	EDD	ESD	FS	EF
<b>Zyklus 1</b>	70	47,5±5,7	28,2±4,7	40,5±4,2	64,7±5,7
		35,0-60,0	18,0-39,2	30,0-47,0	51,0-84,0
<b>Zyklus 4</b>	70	46,8±4,5	27,9±3,7	40,3±4,4	64,3±5,9
		38,0-55,0	18,0-36,0	30,0-54,0	51,0-84,0
<b>Zyklus 6</b>	42	47,1±4,3	28,6±2,9	39,2±3,8	62,8±4,7
		39,0-55,0	22,0-35,0	30,0-46,0	50,0-70,0
<b>Zyklus 8</b>	10	45,5±3,3	27,1±4,6	38,3±4,0	64,0±8,1
		39,0-52,0	22,0-35,0	30,0-44,0	51,0-74,0

**Tabelle 4.2.2-1:**

Mittelwert ± Standardabweichung von EDD[mm], ESD [mm], FS [%] EF [%] für den ersten, vierten, sechsten und achten Zyklus der Mitoxantron-Therapie<sup>113</sup>

Die statistische Analyse zeigte signifikant höhere Werte der EDD und ESD für Männer als für Frauen, wobei keine signifikanten Unterschiede für die LV-EF bestand.

Über den Untersuchungszeitraum ergaben sich bei keinem der echokardiographisch ermittelten Werte signifikante Veränderungen (Abbildung 4.2.2-1). Es wurden auch keine weiteren geschlechtsspezifischen Unterschiede in den nachfolgenden Untersuchungen der Herzfunktion gefunden.



**Abbildung 4.2.2-1:**

Entwicklung der LV-EF [%] im Verlauf der Anwendungsbeobachtung.<sup>113</sup>

## 5.1.1 Diskussion der Methodik

---

### 5.1.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde 1998 aufgrund einer von Edan et al.<sup>107</sup> veröffentlichten Arbeit initiiert, die die Wirksamkeit der Kombination von Mitoxantron und Methylprednisolon für die Behandlung von aktiven Verlaufsformen der MS untersucht und mit dem bisherigen Standard, also der Monotherapie mit Methylprednisolon verglichen hat.

Um eine der wichtigsten noch offenen Probleme anzugehen, nämlich wie der Nutzen der Kombinationstherapie auf einen möglichst langen Behandlungszeitraum ausgedehnt werden kann, wurde die vorliegende Untersuchung in Form einer prospektiven Anwendungsbeobachtung konzipiert. Da die Wirksamkeit der Kombinationstherapie für die Behandlung von RR-MS und SP-MS als gesichert angesehen werden kann,<sup>89,107</sup> wurde in der vorliegenden Arbeit die Effektivität bei der Behandlung der PP-MS über einen Vergleich mit der SP-MS-Gruppe beurteilt.

### 5.1.1.2 Einschlusskriterien

Vorausgegangene Studien haben einen großen therapeutischen Nutzen von Mitoxantron vor allem bei schweren Verlaufsformen von RR-MS<sup>114</sup> und SP-MS<sup>107</sup> gezeigt, woraufhin im November 2002 Mitoxantron für die Therapie schwerer Verlaufsformen von RR-MS und SP-MS in Deutschland zugelassen wurde.

Dementsprechend wurde auch für die vorliegende Studie eine schwere Verlaufsform der MS mit schneller Progression der Erkrankung als Einschlusskriterium festgelegt. Nach Weinshenker et al.<sup>30</sup> beträgt die durchschnittliche Verschlechterung der EDSS bei Patienten mit einer progredienten Verlaufsform der MS 0,5 Punkte/Jahr. In die vorliegende Anwendungsbeobachtung wurden nur Patienten mit einer Progression der Behinderung von > 0,5 Punkten/Jahr eingeschlossen.

In die vorliegende Anwendungsbeobachtung wurden auch Patienten mit PP-MS eingeschlossen. In Deutschland ist bislang kein Medikament für die Behandlung der PP-MS zugelassen. Zwar wurden die Effekte verschiedener immunsuppressiver Medikamente wie Methotrexat,<sup>117</sup> Azathioprin<sup>71</sup> oder Cyclophosphamid<sup>118</sup> für diese Verlaufsform untersucht, eindeutige klinische Wirksamkeitsdaten über einen längeren Zeitraum (> 1 Jahr) liegen bisher aber nicht vor.<sup>119</sup> Nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung waren im Vorfeld der vorliegenden Studie bereits einzelne Patienten mit PP-MS an der Neurologischen Klinik des Klinikums Großhadern mit Mitoxantron behandelt worden, und bei den meisten kam es darunter zu einem Sistieren der Krankheitsprogression.<sup>110</sup> Aufgrund dieser ermutigenden Befunde wurden zum Vergleich des therapeutischen Nutzens auch Patienten mit PP-MS in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen.

Vor dem Hintergrund der begrenzten Erfahrungen mit dem Medikament und der potentiellen Risiken bei Langzeittherapie wurden – in Anlehnung an die Empfehlungen anderer Autoren<sup>115</sup> und der Fachgesellschaften (Therapieempfehlungen der MSTKG 2006<sup>61</sup>) – zudem nur Patienten der Kombinationstherapie zugeführt, die infolge ihres Krankheitsverlaufes von schweren neurologischen Defiziten bedroht waren und die bislang nicht oder nur unzureichend auf andere mögliche Therapieoptionen reagiert hatten.

Möglicherweise könnten auch MS-Patienten mit normaler Krankheitsprogression von einer Behandlung mit Mitoxantron profitieren. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Möglichkeiten, durch Mitoxantron erzielte Verbesserungen des Neurostatus zu stabilisieren und über längere Zeit zu erhalten, trotz erfolgsversprechender Ansätze<sup>116</sup> noch nicht untersucht. Dazu müssen noch Studien durchgeführt werden.

### 5.1.1.3 Behandlungsprotokoll

Ausgangspunkt für die vorliegende Anwendungsbeobachtung war die Studie von Edan et al.,<sup>107</sup> die erstmals zeigten, dass die monatliche Verabreichung von Mitoxantron (20 mg) in Kombination mit Methylprednisolon (1g) über sechs Monate bei Patienten mit einer sehr aktiven Verlaufsform der MS einer Monotherapie mit Methylprednisolon deutlich überlegen ist.

Während zu Beginn der Studie über kardiotoxische Effekte bei Tumor-Patienten nach vergleichsweise hohen Dosen Mitoxantron berichtet wurde,<sup>120-122</sup> waren bei MS-Patienten mit niedrigeren Kumulativ-Dosen noch keine entsprechenden Publikationen erschienen.<sup>93,123</sup> Demgemäß wurde für diese Studie eine kumulative Höchstdosis von 100 mg Mitoxantron pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche festgelegt und das Behandlungsprotokoll so gestaltet, dass diese Kumulativdosis nicht überschritten wurde.

Die aktuelle Fachinformation von Mitoxantron (z.B. Ralenova®) empfiehlt eine langsame Infusion des Medikamentes über mindestens 5 min. Für die vorliegende Anwendungsbeobachtung wurde die Mitoxantron-Dosis noch vorsichtiger, und zwar über mindestens eine Stunde verabreicht, da es Studien gibt, die darauf hinweisen, dass die Anthrazyklin-vermittelte Kardiotoxizität zumindest teilweise mit dem Peak der Plasmakonzentration korreliert.<sup>124,125</sup>

Bei den bisher publizierten Studien wurde Mitoxantron meist in konstanten Behandlungsintervallen von drei Monaten verabreicht, was die maximale Behandlungsdauer mit Mitoxantron möglicherweise unnötig limitiert. Es ist nach wie vor nicht genau bekannt, wie lange die im Rahmen der Mitoxantron-Therapie erzielte Stabilisierung des neurologischen Status andauert bzw. ab wann wieder eine Progression der Erkrankung einsetzt. In vitro-Versuche von Neuhaus et al.<sup>126</sup> weisen jedoch darauf hin, dass die Wirkung von Mitoxantron möglicherweise noch Monate über die Verabreichung hinaus andauert. Auch die Autoren der MIMS-Studie kamen anhand einer post-hoc-Analyse ihrer Daten zu dem Ergebnis, dass die Effekte der Mitoxantron/Methylprednisolon-Kombinationstherapie zumindest für 12 Monate nach Behandlungsende persistiert haben müssten.<sup>89</sup>

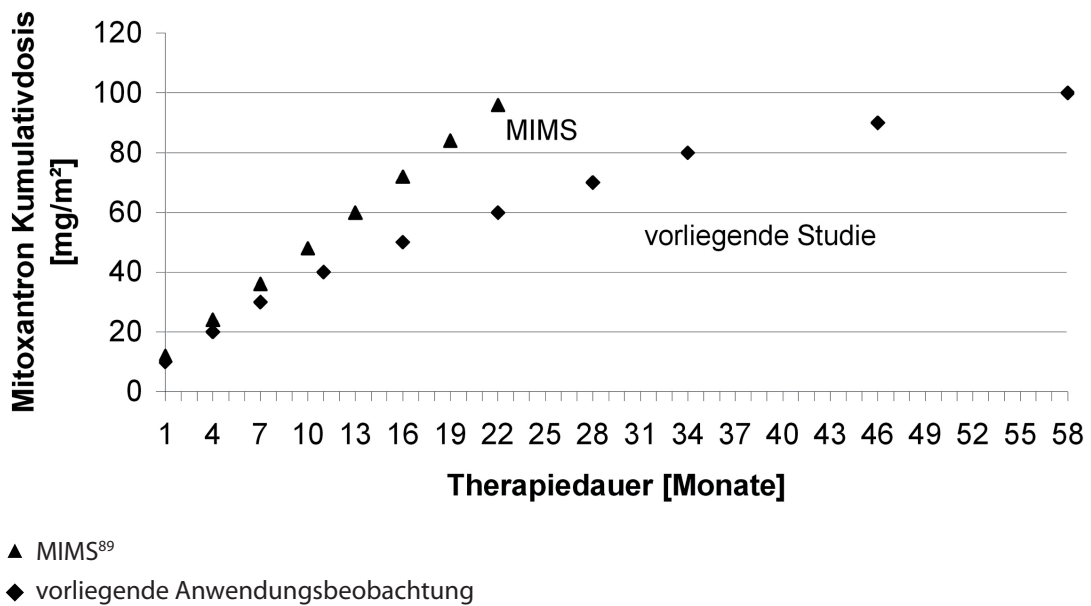
Vor diesem Hintergrund wurde für die vorliegende Anwendungsbeobachtung ein neuartiges Behandlungsprotokoll entwickelt, bei dem sich die Therapie in zwei Phasen unterteilen lässt, und zwar in:

- eine Induktionsphase mit drei Behandlungszyklen im Abstand von jeweils drei Monaten und daran anschliessend
- eine Erhaltungsphase, in der die Behandlungsintervalle systematisch auf bis zu ein Jahr verlängert wurden.

Durch die Induktionsphase wurde versucht, die aktiven Entzündungsprozesse zu stoppen und dadurch eine weitere neurologische Verschlechterung zu verhindern. Es gibt Hinweise darauf, dass dies bei monatlicher Verabreichung vom Mitoxantron schneller geschieht, als bei dreimonatigen Abständen zwischen den Behandlungszyklen.<sup>107,127</sup> Um eine möglichst lange Therapiedauer zu erreichen, wurde für die Induktionsphase der vorliegenden Anwendungsbeobachtung dennoch der Zyklusabstand von drei Monaten gewählt. Dieses Behandlungsintervall wird auch von anderen Forschungsgruppen angewandt bzw. empfohlen<sup>89,115</sup> und findet sich in der Fachinformation von Ralenova®, dem einzigen für den deutschen Markt zugelassenen Mitoxantron-Präparat wieder.

Die Erhaltungsphase folgte unmittelbar im Anschluss an die Induktionsphase und hatte zum Ziel, die im Rahmen der Induktion erzielten Behandlungserfolge fortzuführen bzw. über eine lange Zeit mit möglichst geringen Dosen von Mitoxantron zu stabilisieren. Hierfür wurden die Behandlungsintervalle ab dem dritten Zyklus nach und nach auf bis zu ein Jahr ausgedehnt. In Kombination mit einer etwas niedrigeren Dosierung von Mitoxantron (10 mg/m<sup>2</sup> statt 12 mg/m<sup>2</sup> in anderen Studien) konnte hierdurch die Therapiedauer bis zum Erreichen der avisierten Kumulativdosis (100mg/m<sup>2</sup>) gegenüber der MIMS-Studie<sup>89</sup> mehr als verdoppelt werden (57 Monate versus 24 Monate; Abbildung 5.1.3-1).

## Kumulativ-Dosis über Therapiedauer



**Abbildung 5.1.3-1:**

Die über den Behandlungszeitraum berechneten Kumulativdosen für Mitoxantron für das Studiendesign der MIMS-Studie<sup>89</sup> sowie das der vorliegenden Anwendungsbeobachtung

## 5.1.2 Diskussion der Ergebnisse

---

### 5.1.2.1 Effektivität der Methylprednisolon-/Mitoxantron-Therapie

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv kam es unter dem verwendeten Studienprotokoll über einen Zeitraum von 57 Monaten im Mittel zu keiner anhand der EDSS quantifizierbaren Progression der MS.

Anhand des DSS, aus dem der EDSS durch Verfeinerung der Skala abgeleitet wurde, haben Weinshenker et al. bei der Untersuchung eines großen Patientenkollektives beobachtet, dass die mittlere Verweildauer bei Werten zwischen 4-6 Punkten ca. 5 Jahren beträgt.<sup>128</sup> Somit könnte es auch dem natürlichen Krankheitsverlauf entsprechen, wenn einzelne Patienten im Verlauf der Anwendungsbeobachtung



keine Verschlechterung des EDSS-Wertes erfahren haben.

Auf der anderen Seite hatten die in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten im vorausgegangenen Jahr im Mittel eine Verschlechterung der EDSS um  $0,7 \pm 0,4$  (0,5-2,5) Punkte erfahren. Auch wenn die Geschwindigkeit der Progression in den letzten Monaten nur bedingt auf den weiteren Verlauf der Erkrankung schließen lässt, kann bei den progredienten Verlaufsformen der MS von einer durchschnittlichen Progression um ca. 0,5 Punkte pro Jahr ausgegangen werden.<sup>30</sup>

Auch für die Patienten der vorliegenden Anwendungsbeobachtung muss also angenommen werden, dass sich der EDSS ohne Therapie messbar verschlechtert haben müsste. Aus der Tatsache, dass diese zu erwartende Verschlechterung der EDSS nicht eingetreten ist, kann gefolgert werden, dass die Therapie mit Methylprednisolon/Mitoxantron den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst haben muss.

Die Betrachtung der Untergruppen lässt vermuten, dass PP-MS Patienten möglicherweise sogar noch etwas mehr als die SP-MS Patienten von der Mitoxantron/Methylprednisolon Kombinationstherapie profitiert haben. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist zwar nicht statistisch signifikant, aber dennoch ist das tendenziell bessere Abscheiden der PP-MS-Gruppe bemerkenswert, zumal diese Verlaufsform normalerweise mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.<sup>10,129</sup> Wegen der insgesamt geringen Inzidenz der PP-MS-Verlaufsform (10-15% der Erkrankungen<sup>11</sup>) war die Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit  $n=20$  jedoch leider zu gering, um signifikante Ergebnisse zu erreichen. Eine Ausweitung der Anwendungsbeobachtung wird möglicherweise klarere Aussagen über die Wirksamkeit von Mitoxantron bei dieser Verlaufsform der MS zulassen.

#### **5.1.2.2 Kardiotoxizität und andere Nebenwirkungen der Methylprednisolon-/Mitoxantron-Therapie**

Die Mitoxantron-Monotherapie in einer Dosierung von  $12 \text{ mg/m}^2$  führte in der MIMS-Studie<sup>89</sup> zu einer signifikanten Häufung von Übelkeit, Alopezie, Harnwegsinf-

fektionen, Menstruationsstörungen bis hin zur Amenorrhoe, Leukopenie sowie Erhöhung der  $\gamma$ -GT gegenüber der Placebo-Gruppe.

Durch die Verabreichung von Methylprednisolon kommt es zu einer Steigerung der Leukozytenzahl, welche der Mitoxantron-induzierten Leukopenie zumindest teilweise entgegenwirken kann. Die Kombination der beiden Medikamente scheint zudem auch besser verträglich zu sein als eine Mitoxantron-Monotherapie. So liegt es vielleicht auch an den bei manchen Patienten stimmungsaufhellenden und antriebssteigernden Begleiteffekten von Methylprednisolon, dass die Patienten eher selten über die für Mitoxantron typischen Begleiterscheinungen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit klagten. Möglicherweise haben auch die antiemetischen Effekte von Methylprednisolon zu einer weiteren Reduktion von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen der Therapie geführt. Jedenfalls war in der vorliegenden Studie die Dropout-Rate mit 4,6% (3 von 65 Patienten) deutlich niedriger, als die von Studien mit Mitoxantron-Monotherapie (z.B. Hartung et al.<sup>89</sup> mit 45 von 194 Patienten [23,2%]). Eine gute Verträglichkeit der Therapie ist besonders wichtig, weil eine hohe Compliance der Patienten eine der Grundvoraussetzungen für den Erfolg einer immunsuppressiven Langzeittherapie darstellt.

Die oben genannten Nebenwirkungen von Mitoxantron können auch, wie im Falle einer möglicherweise persistierenden Amenorrhoe, die weitere Lebensplanung des Patienten massiv beeinträchtigen.

Die MS ist zwar eine schwer invalidisierende Erkrankung, ihr Einfluss auf die Lebenserwartung ist jedoch geringer als vielfach angenommen.<sup>130</sup> Vor dem Hintergrund des sich meist über Jahrzehnte erstreckenden Krankheitsverlaufes müssen die seltenen, aber teilweise auch lebensgefährlichen Nebenwirkungen von Mitoxantron bei der Therapie der MS in einem anderen Licht betrachtet werden, als bei Therapie fortgeschrittener Neoplasien wie Lymphomen, Leukämie oder metastasierten Mamma- und Prostata-Karzinomen.

Deshalb wurden in der vorliegenden Anwendungsbeobachtung einerseits die kardiotoxischen Nebeneffekte von Mitoxantron anhand regelmäßiger Echokardiographie-Untersuchungen engmaschig überwacht, zum anderen war das Behand-

lungsprotokoll daraufhin ausgelegt, eine lange Therapiedauer mit einer möglichst niedrigen Kumulativdosis zu erreichen.

In der vorliegenden Studie fanden sich im Verlauf keine signifikanten Veränderungen der echokardiographisch erhobenen Parameter (EDD, ESD, FS, EF). Das einzige auffällige kardiologische Ereignis war die Erstmanifestation von Vorhofflimmern nach dem zweiten Mitoxantron-Zyklus bei einem 75-jährigen Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit und arteriellem Hypertonus. Dieses Ereignis steht im Einklang mit Beobachtungen anderer Studien zur Kardiotoxizität von Mitoxantron. So entwickelt zwar nur ein geringer Prozentsatz der behandelten Patienten kardiale Nebenwirkungen, die drei wichtigsten Risikofaktoren dafür sind jedoch eine begleitende Herz-Kreislauf-Erkrankung, eine hohe kumulative Mitoxantrondosis<sup>121</sup> und eine vorangegangene Therapie mit anderen Chemotherapeutika.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit der vorliegenden Anwendungsbeobachtung ist vergleichbar mit einer 2002 veröffentlichten Metaanalyse von Ghalie et al.,<sup>99</sup> die anhand von insgesamt 1378 Patienten die Sicherheit einer Mitoxantron-Monotherapie zur Behandlung der MS untersucht. Hierfür wurden die MIMS-Studie von Hartung et al.,<sup>89</sup> die Untersuchung der französischen Arbeitsgruppe um Edan et al.<sup>107</sup> sowie eine kleinere deutsche Studie von Mauch et al.<sup>93,131</sup> ausgewertet. In dem untersuchten Kollektiv zeigten sich bei 2 Patienten klinisch Anzeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz, wohingegen es bei immerhin 17 von 779 Patienten zu einer subklinischen, nur anhand der Echokardiographie messbaren Verschlechterung der Herzfunktion mit einer Reduktion der LV-EF auf unter 50% kam. Dieser Abfall der LV-EF schien häufiger bei Kumulativdosen über 100 mg/m<sup>2</sup> vorzukommen, wenngleich der Unterschied nicht das Signifikanzniveau von  $p=0,06$  erreichte. Wichtige Limitationen dieser Metaanalyse bestanden in den unterschiedlichen Therapieplänen sowie unterschiedlichen Protokollen zur Beurteilung der Herzfunktion. Nur bei 57% der Patienten wurde die Herzfunktion über eine Echokardiographie beurteilt. Auch waren die Untersuchungsintervalle mit Zeitabständen von einem Jahr und mehr deutlich größer als die der vorliegenden Anwendungsbeobachtung.

Weitere Untersuchungen sind vor allem in Bezug auf die Langzeitwirkungen von Mitoxantron notwendig, zumal eine Studie aus dem Jahre 2005 von drei MS-Patienten berichtet, bei denen es erst Jahre nach der letzten Mitoxantron-Gabe zu

einer Manifestation der Herzinsuffizienz kam.<sup>132</sup> Allerdings hatten zwei dieser drei Patienten im Vorfeld der Mitoxantron-Therapie bereits Cyclophosphamid erhalten, welches einen unabhängigen Risikofaktor für eine zytostatikainduzierte Kardiomyopathie darstellt.

Zusammenfassend scheint jedoch das Risiko für die rein Mitoxantron-vermittelte Kardiotoxizität bis zu einer Kumulativdosis von 100 mg/m<sup>2</sup> relativ gering zu sein, so dass zumindest bei herzgesunden Patienten nicht vor jedem Therapie-Zyklus eine echokardiographische Untersuchung erforderlich ist.

### **5.1.3 Limitationen der Studie**

---

#### **5.1.3.1 Aussagekraft der EDSS**

Die EDSS ist das Standardinstrument zur Messung des Invalidisierungsgrades bei MS. Durch ihre weltweite Verbreitung ist eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet und aufgrund der langjährigen Anwendung bestehen zahlreiche Erfahrungswerte bezüglich Validität und Zuverlässigkeit für diese Skala.<sup>133</sup>

Die Zuverlässigkeit der EDSS wurde in mehreren unabhängigen Studien untersucht. Dabei zeigte sich jedoch auch, dass bei Erhebung des Status durch verschiedene Neurologen im unteren Bereich der Skala (zwischen 1,0 und 3,5) die Werte teilweise in nur 10% der Fälle genau übereinstimmen,<sup>134</sup> wohingegen die Übereinstimmung bereits im mittleren Bereich zwischen 4,0 und 6,5 auf ca. 69% zunimmt.<sup>135</sup>

Ein Kritikpunkt, der bezüglich der EDSS häufig angeführt wird, ist die Tatsache, dass vor allem im oberen Bereich der Skala der Score vor allem über die noch mögliche Gehstrecke determiniert wird und somit Veränderungen in anderen Funktionellen Systemen nicht adäquat abgebildet werden.<sup>136</sup> Dementsprechend führt nicht mehr jede Änderung des Untersuchungsbefundes auch zu einer Veränderung des EDSS-Wertes und es kann vorkommen, dass trotz wechselnder neurologischer Befunde der EDSS-Wert unverändert bleibt.

Im Jahre 1996, kurz vor Beginn der vorliegenden Anwendungsbeobachtung,

stellte die US-amerikanische National Multiple Sclerosis Society (NMSS) mit dem Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ein neues Bewertungssystem vor, welches die krankheitsbedingten Einschränkungen anhand von drei verschiedenen Funktionstests quantifiziert.<sup>137</sup> Der MSFC setzt sich zusammen aus einem Gehstest („Timed 25-Foot Walk“), einem Stecktest zur Beurteilung der Armkoordination („9-Hole Peg Test“) und einem Test zur Beurteilung der kognitiven Funktionen („Paced Auditory Serial Addition Test“).<sup>138</sup>

Verschiedene Studien zur Evaluation dieses Bewertungsystems stellten nur eine geringe Korrelation zwischen EDSS-Werten und MSFC-Werten im Bereich der Armfunktion und der kognitiven Funktion sowie eine mäßige Korrelation bei der Bewertung der Gehfähigkeit fest. Allerdings scheint der MSFC die im MRT zu beobachtenden Gehirnveränderungen inklusive Hirnatrophie relativ gut widerzuspiegeln und zusätzlich auch die Einschränkungen der Lebensqualität zu erfassen, was bei der EDSS nicht der Fall ist.<sup>139</sup>

Da der MSFC erst 1996 vorgestellt wurde, existierten zu Beginn der vorliegenden Studie keine Anwendungserfahrungen für dieses Bewertungssystem, sodass er nicht in das Studienprotokoll mit einbezogen wurde. Aufgrund der möglichen Vorzüge wird jedoch inzwischen in vielen Studien der MSFC zusätzlich zur EDSS erfasst, allerdings wird es sich erst in der Zukunft zeigen, welches Bewertungssystem sich als internationaler Standard behaupten wird.

### **5.1.3.2 Fehlende MRT-Befunde**

Die EDSS ist ein Bewertungsmaßstab, der ausschließlich auf dem klinisch-neurologischen Untersuchungsbefund basiert. Im Gegensatz dazu ergab sich durch die Einführung der MRT als bildgebendes Verfahren erstmals die Möglichkeit einer sehr sensitiven und objektiven Erfassung der krankheitsbedingten Veränderungen im ZNS, welche gut mit der Progression bei RR-MS und SP-MS korreliert<sup>140</sup> und zum Nachweis einer subklinischen Aktivität der Erkrankung den klinischen Tests deutlich überlegen ist.<sup>136</sup> Im Jahre 2004 konnten Stevenson et al. erstmals zeigen, dass

die Anzahl neuer T2-Läsionen sowie eine Volumen-Zunahme im Ventrikel-System zumindest einen mäßigen prädiktiven Wert auch für die PP-MS-Patienten haben.<sup>141</sup> Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war die Wertigkeit des MRT zur Erfassung der Krankheitsprogression bei PP-MS jedoch noch unklar, weshalb diese Untersuchung nicht in das Protokoll der Anwendungsbeobachtung mit aufgenommen wurde.

### **5.1.3.3 Einfluss rehabilitativer Maßnahmen**

Nach Beginn der Anwendungsbeobachtung wurden erstmals größere kontrollierte und prospektive Studien über den Einfluss von Rehabilitationsmaßnahmen auf den Verlauf der MS veröffentlicht.<sup>142-146</sup> Untersuchungen von Freeman et al.<sup>145</sup> und Solari et al.<sup>146</sup> zeigten unter anderem, dass Patienten mit chronisch progredienter MS von stationären Rehabilitationsmaßnahmen (im Durchschnitt 3 Wochen) deutlich profitieren können, und dass die positiven Effekte sogar bis zu 10 Monate über das Ende der Therapie hinaus nachweisbar bleiben.<sup>147</sup> Auch ambulante physiotherapeutische Behandlungen können Mobilität und Behinderung von MS-Patienten, wenn auch nur für die Dauer des Behandlungszeitraums, signifikant verbessern.<sup>144</sup> Zudem scheint gezieltes Ausdauertraining neben dem körperlichen Befund auch die soziale Situation und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.<sup>142,143</sup> Leider haben die rehabilitativen Maßnahmen jedoch keine Auswirkungen auf die weitere Progression der MS,<sup>146</sup> weshalb auch ihr Einfluss auf die vorliegende Anwendungsbeobachtung relativ gering sein dürfte.

### **5.1.3.4 Einfluss von Lebensumständen und psychischer Verfassung**

Sowohl die Lebensumstände als auch die psychische Verfassung des Patienten können den Verlauf der Erkrankung deutlich beeinflussen.<sup>148</sup> Zur Erfassung der gefühlten Lebensqualität und der psychischen Verfassung von MS-Patienten wurde eine Reihe unterschiedlicher Tests entwickelt, die die subjektive Wahrnehmung des Patienten widerspiegeln sollen, so zum Beispiel der Scripps Neurological Rating Scale (NRS),<sup>149</sup> der „Guy’s Neurological Disability Scale“ (GNDS)<sup>150</sup> oder der Multip-

le Sclerosis Impact Scale (MSIS-29).<sup>151</sup> Bereits die Vielzahl der vorgeschlagenen und nebeneinander existierenden Tests zeigt jedoch, wie komplex und problematisch die wissenschaftliche Erfassung und Interpretation solcher Daten ist, zumal für diesen Bereich auch noch kein international anerkannter Standardtest existiert.<sup>152</sup>

### **5.1.3.5 Dauer der Nachbeobachtungszeit**

Wie sich in den Ergebnissen dieser und anderer Studien<sup>89</sup> zeigt, halten die Effekte der Mitoxantron-Therapie über das Ende der Therapie hinaus an. Vor diesem Hintergrund könnte eine Verlängerung der Nachbeobachtungszeit auf mehrere Jahre bessere Aussagen über die Beeinflussung des weiteren Krankheitsverlaufes liefern, was wiederum wichtig für die Auswahl des optimalen Zeitpunktes für die Therapie wäre.

Auch in Bezug auf die Nebenwirkungen von Mitoxantron wäre ein längerer Nachbeobachtungszeitraum von Interesse. Wie Hartung et al.<sup>89</sup> in ihrer Studie zeigen konnten, bildeten sich zwar die meisten Nebenwirkungen innerhalb des dreijährigen Studienzeitraumes zurück, die Einschränkung der Herzfunktion als potentiell gefährlichste Nebenwirkung zählte jedoch nicht dazu. Zudem ist weitgehend ungeklärt, wie schnell sich die kardiotoxischen Nebenwirkungen im Rahmen einer Therapie mit Mitoxantron manifestieren. So ist auch denkbar, dass sich minimale, zunächst subklinische Beeinträchtigungen der Herzfunktion erst im Laufe des weiteren Alterungsprozesses manifestieren.<sup>107</sup> Erst eine längere Nachbeobachtungszeit könnte diese Fragestellung hinlänglich beantworten.

### **5.1.3.6 Berücksichtigung des natürlichen Krankheitsverlaufes**

Die Ergebnisse von Cotrell et al. legen nahe, dass Patienten mit untherapierter PP-MS die Phase leichter Behinderung relativ schnell durchlaufen und dass sich das Fortschreiten der Erkrankung dann bei den höheren DSS-Werten zwischen sechs und neun verlangsamt.<sup>10,153</sup> Die für die vorliegende Studie verwendete EDSS ist zwar mit der DSS nicht direkt vergleichbar, es ist aber zu vermuten, dass sich auch

hier die Progression der Erkrankung im Bereich höherer EDSS-Werte verlangsamen könnte.

Einige vorausgegangene Studien<sup>89,107,114,115</sup> postulierten den größten Nutzen der Mitoxantrontherapie bei Patienten mit sehr aktiver MS. Deshalb wurde in den Einschlusskriterien nicht so sehr der aktuelle Grad der Behinderung, sondern vielmehr die Aktivität der Erkrankung berücksichtigt. Dementsprechend lässt die vorliegende Anwendungsbeobachtung keine Rückschlüsse über die Effekte der Mitoxantron/Methylprednisolon-Therapie bei Erreichen höherer EDSS-Scores im fortgeschrittenem Krankheitsverlauf zu.



In den letzten Jahren wurde das aus dem Bereich der Onkologie stammende Zytostatikum Mitoxantron erfolgreich bei der Therapie von RR- und SP-MS eingesetzt und hat inzwischen auch in den Empfehlungen der MS-Therapie-Konsensusgruppe einen festen Stellenwert.

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung sollte klären, inwieweit PP-MS Patienten im Vergleich zu SP-MS Patienten von einer kombinierten Mitoxantron/Methylprednisolon-Therapie profitieren können. Zudem sollte untersucht werden, ob die systematische Verlängerung der Abstände zwischen den Behandlungszyklen eine Möglichkeit darstellt, die Dauer der effektiven Therapie zu verlängern, ohne dabei eine kritische Kumulativdosis an Mitoxantron zu überschreiten.

In die Studie wurden 65 Patienten eingeschlossen, davon 20 mit PP-MS und 45 mit SP-MS. Drei Patienten mussten während der Studie ausgeschlossen werden, davon ein Patient mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung wegen der Erstmanifestation von Vorhofflimmern sowie zwei Patienten mit mangelhafter Compliance.

Durch systematische Verlängerung der Abstände zwischen den einzelnen Behandlungszyklen von initial drei Monaten auf bis zu zwölf Monate wurde die Dauer der gesamten Therapie auf bis zu 57 Monate ausgedehnt.

Unter der Therapie kam es über den Behandlungszeitraum zu keiner weiteren, anhand der EDSS quantifizierbaren, klinisch-neurologischen Verschlechterung. Dies kann vor dem Hintergrund der natürlichen Krankheitsprogression beim untherapierten Patienten als Behandlungserfolg gewertet werden. Dabei profitierten die Patienten mit PP-MS im Vergleich zur SP-MS-Gruppe zwar nicht signifikant, aber zumindest tendenziell etwas mehr von der Therapie.

In onkologischen Studien mit höheren Kumulativdosen und in Kombination mit

anderen Chemotherapeutika wurde über kardiotoxische Nebenwirkungen von Mitoxantron im Sinne einer irreversiblen Kardiomyopathie mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction und klinischen Zeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz berichtet.

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung sollte deshalb zusätzlich die kardiotoxischen Nebenwirkungen einer Mitoxantron-Therapie bei MS-Patienten ohne vorangegangene oder kombinierte Chemotherapie genauer untersuchen.

Hierfür wurde das oben beschriebene Patientenkollektiv um acht Patienten mit Mitoxantron als Monotherapie erweitert, sodass insgesamt 25 Patienten mit PP-MS, 47 Patienten mit SP-MS, und ein Patient mit RR-MS beobachtet wurden.

Bei den vor jedem Behandlungszyklus durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen fanden sich bei keinem der untersuchten Parameter (LV-EDD, LV-ESD, FS und LV-EF) signifikante Veränderungen, ebenso wenig manifestierten sich bei den Patienten klinische Zeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass zumindest bei einer Mitoxantron-Therapie bis zu einer Kumulativdosis von  $100 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche für Patienten mit geringem kardialen Risiko eine echokardiographische Evaluation der Herzfunktion nicht vor jedem Behandlungszyklus durchgeführt werden muss. Um diese Annahme zu bestätigen, ist jedoch der Einschuss weiterer Patienten sowie die Ausdehnung der Untersuchung auf einen längeren Zeitraum erforderlich.

## 7.1 EDSS nach Kurtzke et al.<sup>108</sup>

Grad	Betroffen (FS)	Genauere Beschreibung
0.0	Grad 0 in allen funktionellen Systemen (FS)	Normale neurologische Untersuchung
1.0	Grad I in einem FS	Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem funktionellen System
1.5	Grad I in mehr als einem FS	Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS
2.0	Grad 2 in einem FS (andere 0 oder I)	Minimale Behinderung in 1 FS
2.5	Grad 2 in zwei FS (andere 0 oder I)	Minimale Behinderung in 2 FS
3.0	Grad 2 in 3-4 FS oder Grad 3 in einem FS (andere 0 oder I)	Mäßiggrade Behinderung in 1 FS oder leichte Behinderung in 3-4 FS, jedoch voll gehfähig.
3.5	Grad 3 in 1 FS und Grad 2 in 1-2 FS oder Grad 3 in 2 FS oder Grad 2 in 5 FS, (andere 0 oder I)	Voll gehfähig, aber mit mässiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und 1-2 FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2
4.0	Grad 4 in einem FS (andere 0 oder I)	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung
4.5	Grad 4 in einem FS (andere 0 oder I)	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztätig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität, benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung.
5.0	Grad 5 in einem FS (andere 0 oder I); oder Kombination niedrigerer Grade, aber über Grad 4.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen (z. B. ganztätig zu arbeiten ohne besondere Vorkehrungen).

<b>Grad</b>	<b>Betroffen (FS)</b>	<b>Genauere Beschreibung</b>
<b>5.5</b>	wie 5.0	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität zu verunmöglichen.
<b>6.0</b>	Kombinationen von Grad 3 in mehr als 2 FS oder mehr	Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant, der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene) um etwa 100 m ohne Rast zu gehen.
<b>6.5</b>	wie 6.0	Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 20 m ohne Rast zu gehen.
<b>7.0</b>	Kombinationen von Grad 4 in mehr als 2 FS und mehr, selten Pyramidenbahn Grad 5 alleine	Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe.
<b>7.5</b>	wie 7.0	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen. Benötigt eventuell motorisierten Rollstuhl.
<b>8.0</b>	Kombinationen meist von Grad 4 und mehr in mehreren FS	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden; pflegt sich weitgehend selbständig. Meist guter Gebrauch der Arme
<b>8.5</b>	wie 8.0	Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme, einige Selbstpflege möglich.
<b>9.0</b>	Kombinationen meist Grad 4 und mehr	Hilfloser Patient im Bett. Kann essen und kommunizieren.
<b>9.5</b>	Kombinationen von fast ausschließlich Grad 4 und mehr	Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren.
<b>10</b>		Tod infolge MS

## 7.2 Diagnostische Kriterien nach Poser<sup>27</sup>

<b>Klinisch definitive MS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei Schübe mit dem klinischen Beweis von zwei separaten Läsionen</li> <li>• Zwei Schübe mit dem klinische Beweis von einer und dem paraklinischem Beweis von einer weiteren separaten Läsion.</li> </ul>
<b>Laborunterstützte definitive MS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei Schübe mit entweder einem klinischen oder einem paraklinischem Beweis für eine Läsion und positiver Liquorbefund .</li> <li>• Ein Schub mit dem klinischen Beweis von zwei separaten Läsionen und positiver Liquorbefund.</li> <li>• Ein Schub mit dem klinische Beweis von einer und dem paraklinischem Beweis von einer weiteren separaten Läsion und positiver Liquorbefund.</li> </ul>
<b>Klinisch wahrscheinliche MS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei Schübe mit dem klinischen Beweis von einer Läsion.</li> <li>• Ein Schub mit dem klinischen Beweis von zwei separaten Läsionen.</li> <li>• Ein Schub mit dem klinische Beweis von einer und dem paraklinischem Beweis von einer weiteren separaten Läsion.</li> </ul>
<b>Laborunterstützte wahrscheinliche MS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei Schübe und positiver Liquorbefund.</li> </ul>

## 7.3 Diagnostische Kriterien nach McDonald et al.<sup>28</sup>

Klinisches Erscheinungsbild	Notwendige zusätzliche Daten, die für die MS-Diagnose benötigt werden
Zwei oder mehr Schübe; objektiver Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine</li> </ul>
Zwei oder mehr Schübe; objektiver klinischer Nachweis einer Läsion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> <li>ODER</li> <li>zwei oder mehr MS-typische Läsionen plus positiver Liquorbefund</li> <li>ODER</li> <li>Abwarten eines weiteren klinischen Schubes, der eine andere Stelle betrifft</li> </ul>
Ein Schub; objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> <li>ODER</li> <li>einen zweiten klinischen Schub</li> </ul>
Ein Schub; objektiver klinischer Nachweis von einer Läsion (monosymptomatisches Präsentation; Klinisch isoliertes Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> <li>ODER</li> <li>zwei oder mehr MS-typische Läsionen im MRT mit positivem Liquorbefund</li> <li>UND</li> <li>Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> <li>ODER</li> <li>einen zweiten klinischen Schub</li> </ul>

<p>Neurologische Progression, die auf eine MS hindeutet</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiver Liquorbefund</li> </ul> <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: 1) Neun oder mehr T2-Läsionen im Hirn, oder 2) Zwei oder mehr Rückenmarksläsionen, oder 3) 4-8 Hirnläsion mit einer Rückenmarksläsion</li> </ul> <p>ODER</p> <p>Positive VEP im Zusammenhang mit 4-8 Hirnläsionen, oder weniger als vier Hirnläsionen mit einer Rückenmarksläsion nachgewiesen durch: MRT</p> <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> </ul> <p>ODER</p> <p>Fortdauernde Progression über ein Jahr</p>
---	---

\* positiver Liquorbefund: das Vorhandensein oligoklonaler Banden oder vermehrter Immunglobulin G (IgG)-Produktion

## 7.4 Revision der Diagnostischen Kriterien nach McDonald et al.<sup>29</sup>

Klinisches Erscheinungsbild	Notwendige zusätzliche Daten, die für die MS-Diagnose benötigt werden
Zwei oder mehr Schübe; objektiver Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine</li> </ul>
Zwei oder mehr Schübe; objektiver klinischer Nachweis einer Läsion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> <li>ODER</li> <li>zwei oder mehr MS-typische Läsionen plus positiver Liquorbefund</li> <li>ODER</li> <li>Abwarten eines weiteren klinischen Schubes, der eine weitere Lokalisation betrifft</li> </ul>
Ein Schub; objektiver klinischer Nachweis von zwei oder mehr Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> <li>ODER</li> <li>einen zweiten klinischen Schub</li> </ul>
Ein Schub; objektiver klinischer Nachweis von einer Läsion (monosymptomatisches Präsentation; Klinisch isoliertes Syndrom)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Räumliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> <li>ODER</li> <li>zwei oder mehr MS-typische Läsionen im MRT plus positiver Liquorbefund</li> <li>UND</li> <li>Zeitliche Dissemination, nachgewiesen durch: MRT</li> <li>ODER</li> <li>einen zweiten klinischen Schub</li> </ul>



<p>Neurologische Progression, die auf eine MS hindeutet</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Jahr Krankheitsprogression (retrospektiv oder prospektiv festgestellt)</li> </ul> <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwei von drei der folgenden Kriterien:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Positives Hirn-MRT (Neun T2-Läsionen oder vier oder mehr T2-Läsionen mit positiven VEP)</li> <li>b) Positives Rückenmarks-MRT (zwei oder mehr herdförmige T2-Läsionen)</li> <li>c) Positiver Liquorbefund</li> </ol> </li> </ul>
---	--

1. Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M. & Weinshenker, B.G. Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 343, 938-952 (2000).
2. Anderson, D.W. et al. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann. Neurol.* 31, 333-336 (1992).
3. Fox, R.J., Bethoux, F., Goldman, M.D. & Cohen, J.A. Multiple sclerosis: advances in understanding, diagnosing, and treating the underlying disease. *Cleve. Clin. J. Med.* 73, 91-102 (2006).
4. Hein, T. & Hopfenmüller, W. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt* 71, 288-294 (2000).
5. Sadovnick, A.D. & Ebers, G.C. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can. J. Neurol. Sci.* 20, 17-29 (1993).
6. Lowis, G.W. The social epidemiology of multiple sclerosis. *Sci. Total Environ.* 90:163-90., 163-190 (1990).
7. Duquette, P. et al. The increased susceptibility of women to multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 19, 466-471 (1992).
8. Flachenecker, P. et al. [MS registry in Germany--design and first results of the pilot phase]. *Nervenarzt* 76, 967-975 (2005).
9. Ruggieri, M., Polizzi, A., Pavone, L. & Grimaldi, L.M. Multiple sclerosis in children under 6 years of age. *Neurology* 53, 478-484 (1999).
10. Cottrell, D.A. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 122, 625-639 (1999).

11. Thompson,A.J. et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 120, 1085-1096 (1997).
12. Holmoy,T. & Hestvik,A.L. Multiple sclerosis: immunopathogenesis and controversies in defining the cause. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 21, 271-278 (2008).
13. Niller,H.H., Wolf,H. & Minarovits,J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity* 41, 298-328 (2008).
14. Stinissen,P. & Hellings,N. Activation of myelin reactive T cells in multiple sclerosis: a possible role for T cell degeneracy? *Eur. J. Immunol.* 38, 1190-1193 (2008).
15. Lowis,G.W. Ethnic factors in multiple sclerosis: a review and critique of the epidemiological literature. *Int. J. Epidemiol.* 17, 14-20 (1988).
16. Ebers,G.C. & Sadovnick,A.D. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J. Neuroimmunol.* 54, 1-17 (1994).
17. Kurtzke,J.F., Beebe,G.W. & Norman,J.E., Jr. Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology*. 29, 1228-1235 (1979).
18. van,d.M., I et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 327, 316 (2003).
19. Munger,K.L., Levin,L.I., Hollis,B.W., Howard,N.S. & Ascherio,A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296, 2832-2838 (2006).
20. Ebers,G.C. & Sadovnick,A.D. The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology*. 12, 1-5 (1993).
21. Compston,A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 354, 1623-1634 (1999).
22. Sadovnick,A.D., Dyment,D. & Ebers,G.C. Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Epidemiol. Rev.* 19, 99-106 (1997).
23. Ebers,G.C. et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N. Engl. J. Med.* 315, 1638-1642 (1986).
24. Haines,J.L. et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. The Multiple Sclerosis Genetics Group. *Hum. Mol. Genet.* 7, 1229-1234 (1998).

25. Ebers,G.C. et al. A full genome search in multiple sclerosis. *Nat. Genet.* 13, 472-476 (1996).
26. Poser,S., Wikstrom,J. & Bauer,H.J. Clinical data and the identification of special forms of multiple sclerosis in 1271 cases studied with a standardized documentation system. *J. Neurol. Sci.* 40, 159-168 (1979).
27. Poser,C.M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 13, 227-231 (1983).
28. McDonald,W.I. et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121-127 (2001).
29. Polman,C.H. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the „McDonald Criteria“. *Ann. Neurol.* 58, 840-846 (2005).
30. Weinshenker,B.G. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112 ( Pt 1), 133-146 (1989).
31. Lublin,F.D. & Reingold,S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46, 907-911 (1996).
32. McDonald,W.I. & Ron,M.A. Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 354, 1615-1622 (1999).
33. Compston A. McAlpine`s Multiple Sclerosis., pp. 3-44 (Churchill Livingstone,1998).
34. Weinshenker,B.G. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 13, 119-146 (1995).
35. Weinshenker,B.G. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112 ( Pt 6), 1419-1428 (1989).
36. Confavreux,C., Vukusic,S. & Adeleine,P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 126, 770-782 (2003).
37. Tremlett,H., Paty,D. & Devonshire,V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology* 65, 1919-1923 (2005).

38. Ingle,G.T., Sastre-Garriga,J., Miller,D.H. & Thompson,A.J. Is inflammation important in early PPMS? a longitudinal MRI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 1255-1258 (2005).
39. Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der MS. <http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/34ms.pdf> (2004)
40. Charcot JM. *Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites a la salpetriere* pp. 189-220 (Cerf et fils, Paris,1880).
41. Steinman,L. & Oldstone,M.B. More mayhem from molecular mimics. *Nat. Med.* 3, 1321-1322 (1997).
42. Hohlfeld,R. & Wekerle,H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101 Suppl 2, 14599-14606 (2004).
43. Gold,R., Linington,C. & Lassmann,H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain* 129, 1953-1971 (2006).
44. Friese,M.A. & Fugger,L. Autoreactive CD8+ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy? *Brain* 128, 1747-1763 (2005).
45. Martino,G. & Hartung,H.P. Immunopathogenesis of multiple sclerosis: the role of T cells. *Curr. Opin. Neurol.* 12, 309-321 (1999).
46. Lassmann,H., Bruck,W. & Lucchinetti,C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol. Med.* 7, 115-121 (2001).
47. Ferguson,B., Matyszak,M.K., Esiri,M.M. & Perry,V.H. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 120 ( Pt 3), 393-399 (1997).
48. Trapp,B.D. et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 338, 278-285 (1998).
49. Lucchinetti,C. et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 122 ( Pt 12), 2279-2295 (1999).
50. Archelos,J.J., Storch,M.K. & Hartung,H.P. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 47, 694-706 (2000).
51. Noseworthy,J.H., Gold,R. & Hartung,H.P. Treatment of multiple sclerosis: recent trials and future perspectives. *Curr. Opin. Neurol.* 12, 279-293 (1999).

52. Lucchinetti,C. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 47, 707-717 (2000).
53. Miller,D.H., Barkhof,F., Frank,J.A., Parker,G.J. & Thompson,A.J. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain.* 125, 1676-1695 (2002).
54. Prineas,J.W. et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 646-657 (2001).
55. Kutzelnigg,A. et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 128, 2705-2712 (2005).
56. Pittock,S.J. et al. Clinical course, pathological correlations, and outcome of biopsy proved inflammatory demyelinating disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 1693-1697 (2005).
57. Keegan,M. et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 366, 579-582 (2005).
58. Craig,J., Young,C.A., Ennis,M., Baker,G. & Boggild,M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1225-1230 (2003).
59. Rieckmann,P. [Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis : Update (September 2006).]. *Nervenarzt.* 77, 1506-1518 (2006).
60. Henze,T. [Symptomatic therapy of multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 75 Suppl 1, 2-39 (2004).
61. Rieckmann,P. & Toyka,K.V. [Immunomodulatory staged therapy of multiple sclerosis. New aspects and practical applications, March 2002]. *Nervenarzt* 73, 556-563 (2002).
62. 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.* 24, 1998-2021 (2002).
63. Goodin,D.S. et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology.* 58, 169-178 (2002).

64. Vallittu,A.M. et al. The efficacy of glatiramer acetate in beta-interferon-intolerant MS patients. *Acta Neurol. Scand.* 112, 234-237 (2005).
65. Haas,J. & Firzlauff,M. Twenty-four-month comparison of immunomodulatory treatments - a retrospective open label study in 308 RRMS patients treated with beta interferons or glatiramer acetate (Copaxone). *Eur. J. Neurol.* 12, 425-431 (2005).
66. Neuhaus,O., Farina,C., Wekerle,H. & Hohlfeld,R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 56, 702-708 (2001).
67. Kieseier,B.C. & Hartung,H.P. Current disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Semin. Neurol.* 23, 133-146 (2003).
68. Johnson,K.P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995. *Neurology.* 57, S16-S24 (2001).
69. Bach,M.A. & Bach,J.F. Activities of immunosuppressive agents in vitro. II. Different timing of azathioprine and methotrexate in inhibition and stimulation of mixed lymphocyte reaction. *Clin. Exp. Immunol.* 11, 89-98 (1972).
70. Gopel,W., Benkenstein,H. & Banzhaf,M. [Immunosuppressive therapy of multiple sclerosis using cyclophosphamide and imuran. Report on 57 cases]. *Dtsch. Gesundheitsw.* 27, 1955-1961 (1972).
71. Yudkin,P.L. et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet.* 338, 1051-1055 (1991).
72. Sorensen,P.S. Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials. *Neurol. Sci.* 24 Suppl 4, S227-S230 (2003).
73. La Mantia,L. et al. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur. Neurol.* 34, 199-203 (1994).
74. Oliveri,R.L. et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology* 50, 1833-1836 (1998).
75. Alam,S.M., Kyriakides,T., Lawden,M. & Newman,P.K. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 56, 1219-1220 (1993).

76. Sellebjerg,F, Frederiksen,J.L, Nielsen,P.M. & Olesen,J. [Randomized controlled trial of high-dose peroral methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis]. *Ugeskr. Laeger* 161, 6625-6629 (1999).
77. Barth,J, Mollmann,H.W, Wagner,T, Hochhaus,G. & Derendorf,H. [Problems of equivalency points during therapy with glucocorticoids. A comparison of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and methylprednisolone]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 119, 1671-1676 (1994).
78. Sloka,J.S. & Stefanelli,M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 11, 425-432 (2005).
79. Gold R & Rieckmann P. *Pathogenese und Therapie der MS.* (Uni-Med, Bremen,2000).
80. Ruprecht,K, Klinker,E, Dintelmann,T, Rieckmann,P. & Gold,R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 63, 1081-1083 (2004).
81. Weinschenker,B.G. et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann. Neurol.* 46, 878-886 (1999).
82. Simmons,D.L. Anti-adhesion therapies. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 398-404 (2005).
83. Ropper,A.H. Selective treatment of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 354, 965-967 (2006).
84. Rudick,R.A. et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 354, 911-923 (2006).
85. Polman,C.H. et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 354, 899-910 (2006).
86. Yousry,T.A. et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 354, 924-933 (2006).
87. Shenkenberg,T.D. & Von Hoff,D.D. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann. Intern. Med.* 105, 67-81 (1986).
88. Gonsette,R. & Demonty L. *Recent advances in multiple sclerosis therapy.* (Elsevier Science Publishers, Amsterdam,1989).
89. Hartung,H.P. et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a pla-



- cebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 360, 2018-2025 (2002).
90. Rote Liste Service GmbH. (Rote Liste Service GmbH, Fachinfo-Service, Berlin, 2006).
  91. Smith, I.E. Mitoxantrone (novantrone): a review of experimental and early clinical studies. *Cancer Treat. Rev.* 10, 103-115 (1983).
  92. Fidler, J.M., DeJoy, S.Q. & Gibbons, J.J., Jr. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of B lymphocyte function. *J. Immunol.* 137, 727-732 (1986).
  93. Mauch, E., Kornhuber, H.H., Krapf, H., Fetzer, U. & Laufen, H. Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 242, 96-102 (1992).
  94. Chan, A., Weilbach, F.X., Toyka, K.V. & Gold, R. Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients. *Clin. Exp. Immunol.* 139, 152-158 (2005).
  95. Neuhaus, O., Kieseier, B.C. & Hartung, H.P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 259, 27-37 (2007).
  96. Neuhaus, O., Kieseier, B.C. & Hartung, H.P. Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis. *Pharmacol. Ther.* 109, 198-209 (2006).
  97. Ghalie, R.G. et al. A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 8, 441-445 (2002).
  98. Voltz, R., Starck, M., Zingler, V., Strupp, M. & Kolb, H.J. Mitoxantrone therapy in multiple sclerosis and acute leukaemia: a case report out of 644 treated patients. *Mult. Scler.* 10, 472-474 (2004).
  99. Ghalie, R.G. et al. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 59, 909-913 (2002).
  100. La Mantia, L. et al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD002819 (2002).
  101. Khan, O.A. et al. Effect of monthly intravenous cyclophosphamide in rapidly deteriorating multiple sclerosis patients resistant to conventional therapy. *Mult. Scler.* 7, 185-188 (2001).
  102. Leary, S.M. et al. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an explorato-

- ry, randomized, controlled trial. *Neurology* 60, 44-51 (2003).
103. Montalban,X. Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 10 Suppl 1:S62; discussion 62-4., S62-S64 (2004).
  104. Kappos,L. et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 63, 1779-1787 (2004).
  105. Hughes,R.A. Interferon beta 1a for secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 206, 199-202 (2003).
  106. Wolinsky,J.S. The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Mult. Scler.* 10 Suppl 1:S65-71; discussion S71-2., S65-S71 (2004).
  107. Edan,G. et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 62, 112-118 (1997).
  108. Kurtzke,J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444-1452 (1983).
  109. World Medical Organisation. *British Medical Journal* 313, 1448-1449 (1996).
  110. Zingler,V.C. et al. [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 (2005).
  111. Teichholz,L.E., Kreulen,T., Herman,M.V. & Gorlin,R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 37, 7-11 (1976).
  112. Kronik,G., Slany,J. & Mossbacher,H. Comparative value of eight M-mode echocardiographic formulas for determining left ventricular stroke volume. A correlative study with thermodilution and left ventricular single-plane cineangiography. *Circulation* 60, 1308-1316 (1979).
  113. Zingler,V.C. et al. Assessment of potential cardiotoxic side effects of mitoxantrone in patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 54, 28-33 (2005).
  114. Millefiorini,E. et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome.

- J. Neurol. 244, 153-159 (1997).
115. Gonsette,R.E. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: when and how to treat? J. Neurol. Sci. 206, 203-208 (2003).
  116. Ramtahal,J., Jacob,A., Das,K. & Boggild,M. Sequential maintenance treatment with glatiramer acetate after mitoxantrone is safe and can limit exposure to immunosuppression in very active, relapsing remitting multiple sclerosis. J. Neurol. 253, 1160-1164 (2006).
  117. Calabresi,P.A. et al. An open-label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS. Neurology 58, 314-317 (2002).
  118. Zephir,H. et al. Treatment of progressive forms of multiple sclerosis by cyclophosphamide: a cohort study of 490 patients. J. Neurol. Sci. 218, 73-77 (2004).
  119. Jeffery,D.R. Use of combination therapy with immunomodulators and immunosuppressants in treating multiple sclerosis. Neurology. 63, S41-S46 (2004).
  120. Dukart G & Barone JS. An overview of cardiac episodes following mitoxantrone administration. Conference Proceeding Cancer Treat. Symp. 35-41. (1984).
  121. Posner,L.E., Dukart,G., Goldberg,J., Bernstein,T. & Cartwright,K. Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity. Invest New Drugs 3, 123-132 (1985).
  122. Mather,F.J., Simon,R.M., Clark,G.M. & Von Hoff,D.D. Cardiotoxicity in patients treated with mitoxantrone: Southwest Oncology Group phase II studies. Cancer Treat. Rep. 71, 609-613 (1987).
  123. De Castro,S. et al. Noninvasive assessment of mitoxantrone cardiotoxicity in relapsing remitting multiple sclerosis. J. Clin. Pharmacol. 35, 627-632 (1995).
  124. Pai,V.B. & Nahata,M.C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. Drug Saf 22, 263-302 (2000).
  125. Keefe,D.L. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Semin. Oncol. 28, 2-7 (2001).
  126. Neuhaus,O. et al. Multiple sclerosis: Mitoxantrone promotes differential effects on immunocompetent cells in vitro. J. Neuroimmunol. 168, 128-137 (2005).

127. Krapf,H., Mauch,E., Fetzter,U., Laufen,H. & Kornhuber,H.H. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neuroradiology* 37, 113-119 (1995).
128. Weinschenker,B.G. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 4. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials. *Brain* 114 ( Pt 2), 1057-1067 (1991).
129. Ingle,G.T., Stevenson,V.L., Miller,D.H. & Thompson,A.J. Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain* 126, 2528-2536 (2003).
130. Sadovnick,A.D., Ebers,G.C., Wilson,R.W. & Paty,D.W. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 42, 991-994 (1992).
131. Mauch,E. & Kornhuber,H.H. [Immunosuppressive therapy of multiple sclerosis with mitoxantrone]. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 61, 410-417 (1993).
132. Goffette,S., van,P., V, Vanoverschelde,J.L., Morandini,E. & Sindic,C.J. Severe delayed heart failure in three multiple sclerosis patients previously treated with mitoxantrone. *J. Neurol.* 252, 1217-1222 (2005).
133. Amato,M.P. & Portaccio,E. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* (2007).
134. Goodkin,D.E. et al. Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 42, 859-863 (1992).
135. Noseworthy,J.H., Vandervoort,M.K., Wong,C.J. & Ebers,G.C. Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. The Canadian Cooperation MS Study Group. *Neurology* 40, 971-975 (1990).
136. Noseworthy,J.H. Clinical scoring methods for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 36 Suppl, S80-S85 (1994).
137. Rudick,R. et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 40, 469-479 (1996).
138. Fischer,J.S., Jak,A.J., Kniker,J.E., Rudick,R.A. & Cutter,G. Multiple Sclerosis Functional Composite: Administration and Scoring Manual. National Multiple Sclerosis Society (2001).
139. Rudick,R.A., Cutter,G. & Reingold,S. The multiple sclerosis functional com-

- posite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult. Scler.* 8, 359-365 (2002).
140. Stevenson,V.L. & Miller,D.H. Magnetic resonance imaging in the monitoring of disease progression in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 5, 268-272 (1999).
  141. Stevenson,V.L., Ingle,G.T., Miller,D.H. & Thompson,A.J. Magnetic resonance imaging predictors of disability in primary progressive multiple sclerosis: a 5-year study. *Mult. Scler.* 10, 398-401 (2004).
  142. Schulz,K.H. et al. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 225, 11-18 (2004).
  143. Mostert,S. & Kesselring,J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 8, 161-168 (2002).
  144. Wiles,C.M. et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 174-179 (2001).
  145. Solari,A. et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology* 52, 57-62 (1999).
  146. Freeman,J.A., Langdon,D.W., Hobart,J.C. & Thompson,A.J. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 42, 236-244 (1997).
  147. Freeman,J.A., Langdon,D.W., Hobart,J.C. & Thompson,A.J. Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: do the benefits carry over into the community? *Neurology* 52, 50-56 (1999).
  148. Goodin,D.S. et al. The relationship of MS to physical trauma and psychological stress: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 52, 1737-1745 (1999).
  149. Sipe,J.C. et al. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. *Neurology* 34, 1368-1372 (1984).
  150. Sharrack,B. & Hughes,R.A. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 5, 223-233 (1999).

151. Hobart,J., Lamping,D., Fitzpatrick,R., Riazi,A. & Thompson,A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain* 124, 962-973 (2001).
152. Nicholl,L., Hobart,J.C., Cramp,A.F. & Lowe-Strong,A.S. Measuring quality of life in multiple sclerosis: not as simple as it sounds. *Mult. Scler.* 11, 708-712 (2005).
153. Cottrell,D.A. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 122, 641-647 (1999).



<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance
<b>DGN</b>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<b>DSS</b>	Disability Status Scores
<b>EAE</b>	Experimentelle Autoimmun-Enzephalopathie
<b>EDD</b>	Enddiastolischer Durchmesser
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ESD</b>	Endsystolischer Durchmesser
<b>FS</b>	(linksventrikuläre) Verkürzungs-Fraktion
<b>GLAT</b>	Glatiramerazetat
<b>GNDS</b>	Guy`s Neurological Disability Scale
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	Interferon-beta
<b>IVIG</b>	Intravenöse Immunglobuline
<b>KOF</b>	Körperoberfläche
<b>LV-EF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>MEP</b>	Motorisch evozierte Potentiale
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>MS</b>	Multiple Sklerose



<b>MSFC</b>	Multiple Sclerosis Functional Composite
<b>MSIS</b>	Multiple Sclerosis Impact Scale
<b>MSTKG</b>	Multiple Sklerose Konsensus Gruppe
<b>NMSS</b>	National Multiple Sclerosis Society (USA)
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>NRS</b>	Scripps Neurological Rating Scale
<b>PML</b>	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
<b>PP-MS</b>	Primär chronisch progrediente MS (primary progressive MS)
<b>RR-MS</b>	Schubförmige MS (relapsing remitting MS)
<b>SEP</b>	Somatosensibel evozierte Potentiale
<b>SP-MS</b>	Sekundär chronisch progrediente MS (secondary progressive MS)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$
<b>VEP</b>	Visuell evozierte Potentiale
<b>WHO</b>	World Health Organisation
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

**Persönliche Daten**

Name	Ariane Hermann-Groß
Geburtsname	Groß
Geboren am	27.05.1974 in München
Eltern	Dr. Jae-Sun Groß-Lee, Ärztin für Allgemeinmedizin Eckehardt Groß, Unternehmensberater, Gastronom
Familienstand	verheiratet, zwei Töchter
Staatsangehörigkeit	deutsch

**Ausbildung**

1984-1993	Besuch des Ludwig-Thoma-Gymnasiums, Prien
1993-1994	Oberstufe König-Karlmann-Gymnasium, Altötting Abschluss: Abitur
1995-2005	Studium der Humanmedizin, LMU München
Abschluss:	Staatsexamen
2003	Beginn der Promotion an der Neurologischen Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern Thema: Effektivität und kardiotoxische Nebenwirkungen der kombinierte Mitoxantron-/Methylprednisolon-Therapie bei primär und sekundär chronisch progredienter Multipler Sklerose

## **Publikationen und Abstracts**

- V. C. Zingler • M. Strupp • K. Jahn • A. Groß • R. Hohlfeld • T. Brandt  
Kombinierte Mitoxantron-/Methylprednisolon-Behandlung bei primär und sekundär chronisch progredienter MS (Eine Anwendungsbeobachtung bei 65 Patienten). *Nervenarzt* 2005 • 76:740–747
- V.C. Zingler, M. Näbauer, K. Jahn, A. Groß, R. Hohlfeld, T. Brandt, M.Strupp  
Assessment of potential cardiotoxic side effects of mitoxantrone in patients with multiple sclerosis - an interim analysis after five years. *European Neurology* 2005 • 54: 28-33

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Strupp und der Betreuerin meiner Arbeit Frau Dr. Zingler für die Überlassung des Themas und die freundliche und umfassende Unterstützung bei der Erhebung der Daten und deren wissenschaftlicher Ausarbeitung.

Ich danke den Patienten der Studie, deren Hausärzten und den Mitarbeitern der Marianne Strauß Klinik für Ihre Hilfsbereitschaft bei der Erhebung der Daten.