

Mitoxantron bei sekundär-chronisch- progredienter Multipler Sklerose

Stand: Januar 2006



Insgesamt wurden 3 randomisierte Studien mit Mitoxantron bei MS durchgeführt.^{1,2,3} Die Studien sind schwer vergleichbar. Insbesondere unterscheiden sie sich in der Verabreichungsweise des Mitoxantrons, in den Eigenschaften der Studienteilnehmer sowie zusätzlichen Kortisontherapien. Nur eine Studie (MIMS = Mitoxantrone in MS³) behandelte Patienten mit deutlicher Zunahme der Beeinträchtigung (mit oder ohne aufgelagerte Schübe). Die amerikanische Therapiekommission der Selbsthilfeverbände kommt in einer kürzlich erschienenen Publikation zu dem Ergebnis, dass dringend weitere Studien notwendig sind, um eine uneingeschränkte Empfehlung zur Therapie der sekundär-chronischen MS mit Mitoxantron geben zu können. Die MIMS-Studie ist mit insgesamt **188** behandelten Patienten die größte Studie zur Mitoxantrontherapie und diente als Basis für die Zulassung des Medikamentes in Deutschland. Daher bildet sie die Basis der folgenden Bewertung. Die Studiendauer betrug 2 Jahre. Dargestellt werden die Effekte für die Therapiegruppe mit der höheren Dosierung (12 mg/m² Körperoberfläche) des Mitoxantron.

Wirkungen

Bei sekundär-chronischer MS mit noch vorhandener Schubaktivität kann Mitoxantron bei 14 von 100 Patienten eine Zunahme der Beeinträchtigung verhindern. 21 von 100 Patienten hatten therapiebedingt keine Schübe.

Ziel der Studie war es, die Wirkung von Mitoxantron hinsichtlich der Zunahme der Beeinträchtigung, gemessen auf der EDSS-Skala, zu erfassen. In den folgenden Grafiken wird die Anzahl der Patienten, bei denen es im Verlauf von 2 Jahren zu keiner Zunahme der Beeinträchtigung kommt, dargestellt. Einschränkend muss hier gesagt werden, dass die Anzahl der tatsächlich untersuchten Patienten von 65 zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse bezogen auf eine Gruppe von rechnerischen 100 dargestellt wird. Bei einer so geringen Fallzahl besteht jedoch immer die Möglichkeit, dass es sich bei den gezeigten Effekten um rein zufällige Ergebnisse handelt. Der tatsächliche Therapieeffekt zeigt sich, wenn man die Anzahl der Patienten in der Placebogruppe, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt, von denen in der Interferongruppe abzieht. In diesem Falle sind es also $22 - 8 = 14$ von 100 Patienten, die von der Therapie profitieren.

Wirkung auf die Zunahme der Beeinträchtigung in zwei Jahren Therapie

= Patienten mit stabiler oder geminderter Beeinträchtigung

= Patienten, bei denen die Beeinträchtigung zunimmt

Plazebo: Bei 22 von 100 Patienten nimmt Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.

Mitoxantrontherapie: Bei 8 von 100 Patienten nimmt die Beeinträchtigung in zwei Jahren zu.

14 von 100 Patienten () profitieren von der Therapie

86 von 100 Patienten (+) haben keinen Nutzen von der Therapie.

Weitere Wirkungen

Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS

In der Plazebogruppe verschlechterte sich der durch EDSS ermittelte Befund um 0,23 Punkte, in der 12mg-Gruppe verbesserte er sich um 0,13 Punkte. Dies entspricht einem Unterschied von 0,36 Punkten (0,23 + 0,13). Auch bei Analyse der Patienten ohne vorangegangene Schübe zeigte sich mit Mitoxantron eine Verlangsamung der Beeinträchtigungszunahme.⁹⁰

Schubzahl und Schubrate

Unter Mitoxantron waren 57% der Patienten ohne Schübe, gegenüber 36% unter Plazebo, also ergibt sich eine therapiebedingte Reduktion um 21% ($57 - 36 = 21$). Auch die Schubrate reduzierte sich: Sie lag bei Studienende bei 0,4 (vor Studie 1,3) unter Mitox und bei 1,0 (vor Studie 1,3) unter Plazebo. Die Schubschwere wurde nicht untersucht.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit einem nicht MS-spezifischen Instrument gemessen und änderte sich in den zwei Jahren der Studie insgesamt wenig. Unter 12 mg Mitoxantron zeigte sich kein Unterschied zu Plazebo.

Krankenhausaufenthalte

In der Placebogruppe kam es bei 67% der Patienten zu mindestens einer Krankenhausbehandlung, in der Gruppe, die 12mg Mitoxantron erhielt, hingegen nur bei 40%.

Effekt auf das Kernspintomogramm

Ein Kernspin wurde an einer Untergruppe von 110 Patienten durchgeführt. Die ausführlichen Daten wurden bislang nur auf Kongressen vorgestellt. Das Gesamtvolumen der sogenannten T-2-Läsionen nahm unter Placebo deutlich zu, ebenso die Menge neuer Läsionen.

L Nebenwirkungen der Mitoxantrontherapie

Bei 56 von 100 Patienten tritt eine therapiebedingte Übelkeit auf, bei 18 von 100 kommt es zu einem teilweisen Haarausfall. Bei 35 von 100 Patientinnen kommt es therapiebedingt zu Zyklusstörungen. Das Krebsrisiko liegt bei Mitoxantron vermutlich zwischen einer Krebserkrankung auf 100 Therapien bis zu einer auf 1.000 Therapien. In der Behandlungsgruppe kam es bei jeweils 2 von 100 Patienten pro Dosierungsgruppe zu Funktionsstörungen des Herzens im Ultraschall.

Leider liegen bislang keine Studien vor, die die Entwicklung der Nebenwirkungen über einen längeren Zeitraum darstellen. Somit kann die Wirksamkeit nach 2 Jahren nicht den Nebenwirkungen in 2 Jahren gegenübergestellt werden. Alle Angaben zu Nebenwirkungen sind dementsprechend verlaufsunabhängig.

Nebenwirkung	x von 64 Patienten in der Placebogruppe	x von 65 Patienten unter Mitoxantron (12 mg)	Differenz (% , bezogen auf 65 Patienten)
Übelkeit	13 (20%)	47 (76%)	34 (56%)
Teilweiser Haarausfall	20 (31%)	38 (61%)	18 (30%)
Blasenentzündung	8 (13%)	19 (29%)	11 (16%)
Zyklusstörung*	8 (26%)	17 (61%)	9 (35%)
Ausbleibende Regel* ^o	0	5 (25%)	5 (25%)

*bezogen auf Frauen, ^o > 6 Monate

Tab.: Häufige Nebenwirkungen unter Mitoxantron

Die Menstruation blieb bei 5 von 25 Frauen auch noch ein Jahr nach Beendigung der Studie aus. Der Ausprägungsgrad der Nebenwirkungen ist unterschiedlich. Die relativ häufige Übelkeit kann bis zu 2 Wochen andauern. Der Haarausfall war bislang nie vollständig. Gelegentlich treten Verhärtungen der Blutgefäße auf, in die das Medikament gegeben wird. Sollte das Medikament versehentlich nicht ins Gefäß, sondern ins Gewebe gelangen, kann es zum Absterben von Gewebe kommen.

Nebenwirkungen in Einzelfällen

In Einzelfällen kann es zur Blauverfärbung im Bereich der Augen und Fingernägel kommen.

Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten)

Bei 19% der mit 12 mg Mitox behandelten Patienten kam es zu einer Verminderung der weißen Blutzellen, in der Kontrollgruppe gab es keinerlei derartige Blutbild-Veränderungen. Die Veränderungen der Leukozytenwerte bedürfen aber in der Regel keiner besonderen Therapiemaßnahme.

Erhöhung des Leberwerts Gamma-GT

Bei 19% der mit 12mg behandelten Patienten kam es zu einer Erhöhung des Leberwertes Gamma-GT gegenüber 3% in der Kontrollgruppe. Auch diese Veränderungen erfordern im Grunde keine besondere Therapiemaßnahme.

Herzschädigung

In insgesamt drei Studienjahren kam es unter Mitoxantron zu keiner statistisch nachweisbaren Auffälligkeit der Herzfunktion. Gemessen wird hierbei die Flüssigkeitsmenge, die mit einem Herzschlag aus der linken Herzkammer gepumpt wird. Je 2 Patienten in der 5mg- und der 12 mg-Mitoxantrongruppe entwickelten eine Verminderung der Auswurfmenge, um mehr als 50%. Fühlbare Beschwerden traten jedoch nicht auf.

Langzeitnebenwirkungen

Herzschädigung

Unter Mitoxantron kann eine sogenannte Kardiomyopathie entstehen, das heißt eine zunehmende Schwäche des Herzmuskels. Aus Studiendaten der Krebstherapie weiß man, dass ab einer Gesamtdosis von ca. 140 mg/m^2 (= 12mg – alle drei Monate – über einen Zeitraum von 2-3 Jahren) das Risiko deutlich steigt. Treten erst einmal Beschwerden auf, so sind diese wohl auch nicht wieder rückläufig. In einer Metaanalyse der Mitoxantronstudien⁴ wurden Daten von 1.378 Patienten über 2 Jahre Therapie ausgewertet. Von diesen Patienten starben 2 an einer Herzschwäche. Von 779 Patienten, die mit Ultraschall untersucht wurden, entwickelten 17 Patienten entwickelten eine Minderung der Funktion des Herzens um mehr als 50%. Wenn die Gesamtdosis höher als 100 mg/m^2 lag, trat diese Verminderung eher auf. Eine bislang nur als Vortrag vorgestellte Studie mit 802 Patienten zeigte, dass von 12 Patienten, die eine Verminderung der Herzleistung im Ultraschall zeigten, bei drei auch nach Absetzen des Medikamentes die Werte auffällig blieben. Einzelfallberichte deuten darauf hin, dass auch einzelne Patienten bei Dosierungen unter 100 mg/m^2 Verminderungen der Herzleistung erfahren. Andererseits behandeln einzelne MSZentren auch mit deutlich höheren Dosierungen. Vermutlich spielt die individuelle Empfindlichkeit eine entscheidende Rolle. Insgesamt gibt es sehr wenige Langzeitdaten, die die Herzschädigung von Mitoxantron angemessen beurteilen lassen. Als Konsequenz daraus ist eine Therapie nur über ca. drei Jahre relativ „herzsicher“ durchführbar.

Krebsrisiko

Obwohl Mitoxantron zur Krebstherapie eingesetzt wird, erhöht Mitoxantron selbst das Risiko, eine Krebserkrankung – vor allem Blutkrebs – zu erleiden. Das Risiko durch eine Mitoxantron-Therapie eine weitere Krebserkrankung zu erleiden, ist gegenüber anderen Krebstherapien 4-fach erhöht, wie man aus Studien mit Krebspatienten festgestellt hat. In einer Metaanalyse aller Mitoxantronstudien zur MS mit insgesamt 1378 Patienten⁴ wurde ein Patient mit einer am ehesten therapiebedingten Blutkrebskrankung beschrieben. Aus einer Erkrankung lässt sich

keine Häufigkeit berechnen. Mittlerweile gibt es weltweit mehrere Einzelfallberichte, zum Teil auch nach kürzeren Therapiezeiten. Ohne längere Beobachtungszeiten und größere Patientengruppen ist das Ausmaß des Risikos generell jedoch nicht zu beurteilen. Bei Vorbehandlung oder gleichzeitiger Behandlung mit anderen Chemotherapeutika und/oder Strahlentherapie kann das Krebsrisiko unter Mitoxantron noch deutlicher erhöht sein.

Verhinderung und Behandlung von Nebenwirkungen

Zur Verhinderung der Übelkeit kann vor und nach Gabe von Mitoxantron ein Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen gegeben werden (z.B. Metoclopramid). Diese Zusatzbehandlung kann evtl. über einige Tage fortgesetzt werden.

K Schwächen der Studien zur Mitoxantron-Therapie

Untersuchte Patientengruppe

In der MIMS-Studie wurden Patienten in weniger fortgeschrittenen Stadien als in den Interferonstudien zur SPMS untersucht. 50% der Patienten hatten noch Schübe. Der Beeinträchtigungsgrad war mit einem EDSS von 4,5 geringer als in den Interferon-SPMS-Studien (5,5). Die Krankheitsdauer lag mit 10 Jahren im Vergleich zu 13-14 Jahren niedriger.

Beeinträchtigung im EDSS

Der Unterschied im mittleren EDSS nach 2 Jahren Therapie in der 12 mg/m²-Gruppe lag bei 0,36 gegenüber Placebo und war somit statistisch signifikant. Allerdings bestand schon zu Beginn ein Unterschied von 0,24 Punkten im EDSS zwischen beiden Behandlungsgruppen. Nach 3 Jahren Beobachtungszeit war bei 138 Patienten im EDSS statistisch kein Effekt mehr nachweisbar. Dennoch hatten in der 12 mg-Gruppe nur 6 von 42 Patienten der Behandlungsgruppe gegenüber 16 von 40 Patienten der Kontrollgruppe eine Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS.

Schubrate

Das Auftreten von Schüben wurde von nicht verblindeten (*Glossar*) Ärzten dokumentiert. Das Ergebnis der Studie ist somit möglicherweise beeinflusst.

D Hilft Mitoxantron besser als Interferone?

Eine direkte vergleichende Untersuchung mit anderen MS-Therapien wurde bislang nicht durchgeführt. Da die in der MIMS-Studie behandelten Patienten aber den Patienten der europäischen SPMS-Studie glichen, lassen sich diese Ergebnisse gegenüberstellen.

	MIMS (Mitoxantron)	SPMS (Betaferon)
Anzahl	65+66+63	358+360
Therapieeffekt*	9 (14%)	29 (8%)
Dauer MS	10 Jahre	13 Jahre
EDSS zu Beginn der Studie	4,45	5,1
EDSS am Ende der Studie	4,32	5,6
% weniger im Rollstuhl	6%	10%

Tab.2 : Vergleich Betaferon und Mitoxantron bei SPMS

Aus dieser Übersicht ergibt sich, dass die SPMS Patienten schon länger krank waren und eine größere Beeinträchtigung hatten. Dieses Ergebnis relativiert den Unterschied in der Wirksamkeit von 8% gegenüber 14% bezogen auf eine Zunahme der Beeinträchtigung im EDSS: Der härtere Endpunkt (*Glossar*) Rollstuhlpflichtigkeit verweist ebenfalls auf eine Tendenz zugunsten des Mitox. Demgegenüber stehen die schwereren Nebenwirkungen. Eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeiten im Vergleich wäre nur mit einer kontrollierten Studie möglich, die die Wirkstoffe direkt miteinander vergleicht.

? Häufige Fragen zur Mitoxantrontherapie

Was passiert, wenn man kein Mitoxantron nimmt?

Wenn keine Behandlung erfolgt, sollten andere Therapiealternativen überlegt werden. Ohne Behandlung folgt die Erkrankung dem natürlichen Verlauf. Dabei ist dieser Verlauf ohne Therapie wie auch mit Mitoxantron individuell sehr verschieden und schwer vorherzusagen.

Was passiert, wenn man das Medikament absetzt?

Systematische Untersuchungen fehlen hier.

Wie lange kann man und wie lange muss man das Medikament nehmen?

Da Mitoxantron die Erkrankung weder heilen noch zum Stillstand bringen kann, stellt es eine Dauertherapie dar. Allerdings kann die Therapie (je nach Dosierung) wegen des steigenden Risikos von Nebenwirkungen nur über ca. 3 Jahre mit 12 mg/m² im 3-Monatsrhythmus durchgeführt werden. Bei einer Stabilisierung der Erkrankung kann überlegt werden, ob man im Verlauf der Therapie die Dosis reduziert. In der MIMS-Studie hatte auch dieses Vorgehen noch einen Therapieeffekt. So kann die Therapie eventuell auf 3-4 Jahre verlängert werden.

Welchen Einfluss hat die Mitoxantron-Therapie auf die Lebensqualität?

Die Gabe des Medikaments alle 3 Monate stellt einen Vorteil gegenüber täglichen oder mehrmals wöchentlichen Therapien dar. Die Verträglichkeit des Mitoxantron ist relativ gut. Die wenigen Daten zur Lebensqualität aus der MIMS-Studie sprechen für eine Wirkung der Behandlung. Allerdings müssen hier zusätzlich die Langzeitnebenwirkungen bedacht werden, wozu neben Herzschädigung und Krebsrisiko auch die Veränderung der Blutgefäße mit möglicherweise schmerzhaften Vernarbungen zählen.

Wann darf Mitoxantron nicht genommen werden?

Während schwerer Infektionen und bei bestehender Latexallergie, sowie bekannter Mitoxantronallergie sollte Mitoxantron nicht eingenommen werden. Bei schwerer Leber- oder Nierenerkrankung und bei Vorerkrankung des Herzens ist besondere Vorsicht geboten. Während einer Schwangerschaft darf keine Mitoxantron-Therapie erfolgen. Frauen und Männer müssen eine Empfängnisverhütung betreiben, bei Männern noch bis zu 6 Monaten nach der letzten Mitoxantrongeabe.

Was muss während der Therapie beachtet werden?

Generell sollte das Blutbild (v.a. weiße Blutkörperchen, Blutplättchen und Leberwerte) eine Woche vor Therapiebeginn und in den zwei Wochen nach Therapie jeweils mindestens einmal kontrolliert werden. Ist der Leukozytenwert (*Glossar*) geringer als 3.500/mcl, sollte die Dosis auf 9 mg/m² reduziert werden. Liegt der Wert unter 3.000 mcl, sollte die Dosis auf 6 mg/m² reduziert werden (MIMS-Studie). Bei Werten unter 2.000/mcl sollte keine Therapie erfolgen. Auch bei Reduktion der Blutplättchen unter 75.000/mcl sollte eine entsprechende Reduktion; bei Werten unter 50.000 ein Aussetzen erfolgen. Zumindest ab einer Gesamtdosis von 100 mg/m² sollte vor jeder weiteren Gabe eine Ultraschalluntersuchung des Herzens erfolgen. Die Dauer der Kurzinfusion sollte mindestens 5 Minuten betragen. Sollte das Mitoxantron nicht in die Vene, sondern versehentlich ins umliegende Gewebe gelangen, besteht das Risiko einer Entzündung, eventuell auch einer Nekrose (*Glossar*).

Wie erfolgt die Medikamentengabe?

Das Medikament wird in mindestens 50 ml Flüssigkeit (Kochsalz- oder Zuckerlösung) gelöst und entweder als Spritze oder Kurzinfusion verabreicht.

Wie häufig und wieviel Mitoxantron sollte gegeben werden?

In der Zulassungsstudie wurde Mitoxantron mit 12mg und 5mg /m² Körperoberfläche alle 3 Monate eingesetzt. Andere Studien haben Mitoxantron mit 8 und 10 mg/m² maximal sogar monatlich gegeben. Daten für eine Wirksamkeit gibt es nicht für Abstände größer als 3 Monate (z.B. halbjährlich). Insofern sollte die Gabe zumindest alle 3 Monate erfolgen. Inzwischen gibt es in Deutschland sehr verschiedenen Strategien zur Dosierung, so dass die Beurteilung der Wirksamkeit oft sehr schwer ist. Am Sinnvollsten erscheint sicherlich die Dosierung nach der Zulassungsstudie, da nur hier eine Wirksamkeit belegt ist.

Literatur:

- 1 Edan G et al. (1997) Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in MS: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 62:112-118.
- 2 Hartung HP et al. (1998) Mitoxantron in progressive MS: a placebo-controlled, double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 360: 2018-2025.
- 3 Milleforni et al. (1997) Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting MS: 24-month clinical and MRI outcome. *J. Neurol.* 244:153-159.
- 4 Ghalie RG et al. (2002a) Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurol.* 59:909-913.
- 5 Ghalie RG et al. (2002b) A study of therapy-related acute leucemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 8:441-445.

Autoren: Heesen, Pauly, Schippling

Nächste Überarbeitung: Januar 2007