

**Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München**

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

**Akute myeloische Leukämie nach Mitoxantronbehandlung von  
Patienten mit Multipler Sklerose – Hinweise auf eine höhere Inzidenz**

Michael Kragler

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Prof. Dr. Dr. Chr. Franke
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 23.12.2004 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis:

	Seite
1. Einleitung und Zielsetzung	4
2. Stufentherapie - Strategien in der Behandlung der MS	6
2.1. Glukokortikosteroide	6
2.2. Immunmodulatorische Therapie bei MS	6
2.2.1. $\beta$ -Interferrone	7
2.2.2. Copolymer 1	9
2.2.3. Immunglobuline	10
2.2.4. Natalizumab	11
2.3. Immunsuppressiva in der Behandlung der MS	12
2.3.1 Azathioprin	13
2.3.2. Weitere Immunsuppressiva	14
3. Mitoxantron	16
3.1 Unerwünschte Wirkungen der Behandlung	19
3.2 Therapieinduzierte AML	21
3.3 tAML nach Mitoxantron bei MS	25
3.3.1. Kasuistik 1	27
3.3.2. Kasuistik 2	28
3.3.3. Kasuistik 3	29
4. Retrospektive Auswertung von 135 Fällen einer Mitoxantronbehandlung in der Praxis	33
5. Darstellung der Ergebnisse	35

	Seite
6. Diskussion der Ergebnisse	37
7. Zusammenfassung	41
Verzeichnis der Abkürzungen	43
Literatur	44

## **1. Einleitung und Zielsetzung**

Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei jüngeren Erwachsenen. Die Mehrzahl der Patienten erkrankt im Alter von 20 bis 40 Jahren. In Deutschland ist die Prävalenz in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen, zum Beispiel in Niedersachsen von 50 Fällen von 100.000 Einwohnern in 1968 über 99/100.000 in 1986 bis auf 170/100.000 im Jahr 1994. Vermutlich sind diese Zahlen in erster Linie Ausdruck der verbesserten diagnostischen Erfassung, insbesondere in der Bildgebung. Insgesamt wird derzeit von 120.000 - 150.000 MS-Patienten in Deutschland ausgegangen.

Die Erkrankung führt in ihrem Verlauf, obgleich viele Patienten auch nach jahrzehntelangem Verlauf nicht nennenswert beeinträchtigt sind, beim einem anderen Teil der Patienten bis zur schwersten Pflegebedürftigkeit. Nach zehn Jahren ist bei etwa 70 Prozent der Patienten das Gehen bereits deutlich eingeschränkt. Nach 25 Jahren Erkrankungsdauer sind zirka 60 Prozent der Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen. Die Diagnose ist daher für die Betroffenen eine starke seelische Belastung und verändert das weitere Leben dieser Menschen schwerwiegend.

In ihrem Verlauf verursacht die Erkrankung erhebliche Kosten. Durchschnittlich sind das pro Patient etwa 33.000 Euro im Jahr, womit sich eine Gesamtsumme von über vier Milliarden Euro für alle MS Patienten errechnet. Allein die Medikamentenkosten belaufen sich auf 400 Millionen Euro pro Jahr.

Daneben besteht eine erhebliche Belastung der Sozialsysteme, wenn man bedenkt, dass etwa ein Drittel der MS-Patienten unter 40 Jahren in Deutschland eine Erwerbsminderungsrente bezieht.

Der Verlauf der Multiplen Sklerose ist zu Beginn meist schubförmig, die Beschwerden bilden sich zu Beginn der Erkrankung in der Regel noch vollständig zurück. Nach durchschnittlich etwa zehn Jahren tritt zusätzlich eine schleichende Verschlechterung auf, es kommt zum sekundär chronisch

progredienten Verlauf. Seltener kommt es zum primär chronisch progredienten Verlauf. Die Prognose der progredienten Verläufe ist schlechter.

Die für die Behandlung der MS eingesetzten Medikamente sind fast alle für den schubförmigen Verlauf zugelassen. Mitoxantron ist der einzige Wirkstoff, der mit der größten Aussicht auf Erfolg auch bei progredienten Verläufen eingesetzt wird und seit dem Jahre 2000 in den USA zur Behandlung der progredienten MS zugelassen ist. Die Behandlung mit Mitoxantron wurde daher in den letzten Jahren zu einem zunehmend etablierten Standard. Die Substanz wird in der Chemotherapie von Karzinomen häufig eingesetzt. Dabei wurde festgestellt, dass Mitoxantron ab einer gewissen Dosis kardiotoxisch wirkt und daher bei der MS nur bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 140 mg/qm Körperoberfläche (KO) verabreicht werden kann (Gonsette, 2003).

Das potentiellen Risiko sekundärer neoplastischer Erkrankungen wurde dagegen lange Zeit als vernachlässigbar gering eingeschätzt, obwohl bekannt war, dass nach der Chemotherapie von Karzinomen therapieinduzierte Leukämien auftreten können. 2002 wurde die erste große Untersuchung zu dieser Problematik (Ghalie et al., 2002b) veröffentlicht. In dieser Arbeit wird das Risiko in Folge einer Behandlung mit Mitoxantron an einer sekundären Leukämie zu erkranken noch als sehr gering eingestuft. Die Autoren errechnen anhand der ihnen zur Verfügung stehenden Daten eine Wahrscheinlichkeit von 0,07 Prozent für das Auftreten einer sekundären AML nach Mitoxantronbehandlung.

Seit der Zulassung des Medikamentes zur Behandlung der MS in Europa im selben Jahr wurden zwischenzeitlich weitere Einzelfallberichte von therapieinduzierten akuten myeloischen Leukämien (tAML) nach Mitoxantronbehandlung bei Multipler Sklerose publiziert (Beaumont et al., 2003; Cattaneo et al., 2003; Delisse et al., 2004; Goodkin, 2003; Heesen et al., 2003; Jaster et al., 2003; Novoselac et al., 2004; Tanasescu et al., 2004; Voltz et al., 2004). Das genaue Risiko sekundärer Leukämien ist jedoch bis heute nicht genau bekannt. In dieser Arbeit werden drei neue Fälle sekundärer Leukämien vorgestellt, darunter einer aus einer definierten Population von Patienten.

## **2. Stufentherapie - Strategien in der Behandlung der MS**

### **2.1. Glucokortikosteroide**

Die hochdosierte Behandlung mit Glucocortikosteroiden (GCS) ist zur Behandlung des akuten Schubes der etablierte Standard (Milligan et al., 1987). Die entzündungshemmende Wirkung steht dabei im Vordergrund. Empfohlen wird Methylprednisolon hochdosiert (jeweils ein Gramm an drei aufeinander folgenden Tagen) intravenös zu applizieren (Grauer et al., 2001; Kaufman et al., 2000). Die Behandlungsdauer kann bei fehlender klinischer Rückbildungstendenz auf fünf Tage ausgedehnt werden. Nach erneuter neurologischer Untersuchung zwei Wochen nach Beendigung der Therapie kann bei ungenügender Besserung eine erneute Kortikosteroid-Pulstherapie erfolgen.

Neben der Hochdosistherapie im akuten Schub, ist die regelmäßige GCS-Gabe bei chronisch-progredientem oder schubförmigem Verlauf der Erkrankung ein zunehmend gängiges Therapiesetting (Zivadinov et al., 2001). Bislang liegen jedoch insbesondere für chronisch-progrediente MS-Formen keine Studien der Evidenzklasse I vor.

Die intrathekale Injektion von Glucocorticosteroiden zeigte zwar günstige Effekte auf die spinale Paraspastik (Rohrbach, 1988), aufgrund der Nebenwirkungen wie aseptische Meningitis oder adhäsiver Arachnoiditis setzte sich diese Therapieform bis heute jedoch nicht durch.

### **2.2. Immunmodulatorische Therapie der Multiplen Sklerose**

Daneben haben immunmodulatorisch wirksame Substanzen in der Behandlung der Multiplen Sklerose zentrale Bedeutung erlangt. Im Frühjahr 2002 veröffentlichte die Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG) ihre Therapieempfehlungen: „Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen

Sklerose“ (Rieckmann and Toyka, 2002). Die Autoren fordern eine dem Bedarf angepasste immunmodulatorische Stufentherapie frühzeitig einzusetzen.

### Abbildungen

Abbildung 1: Immunmodulatorische Stufentherapie der MS (MSTKG, 2000)

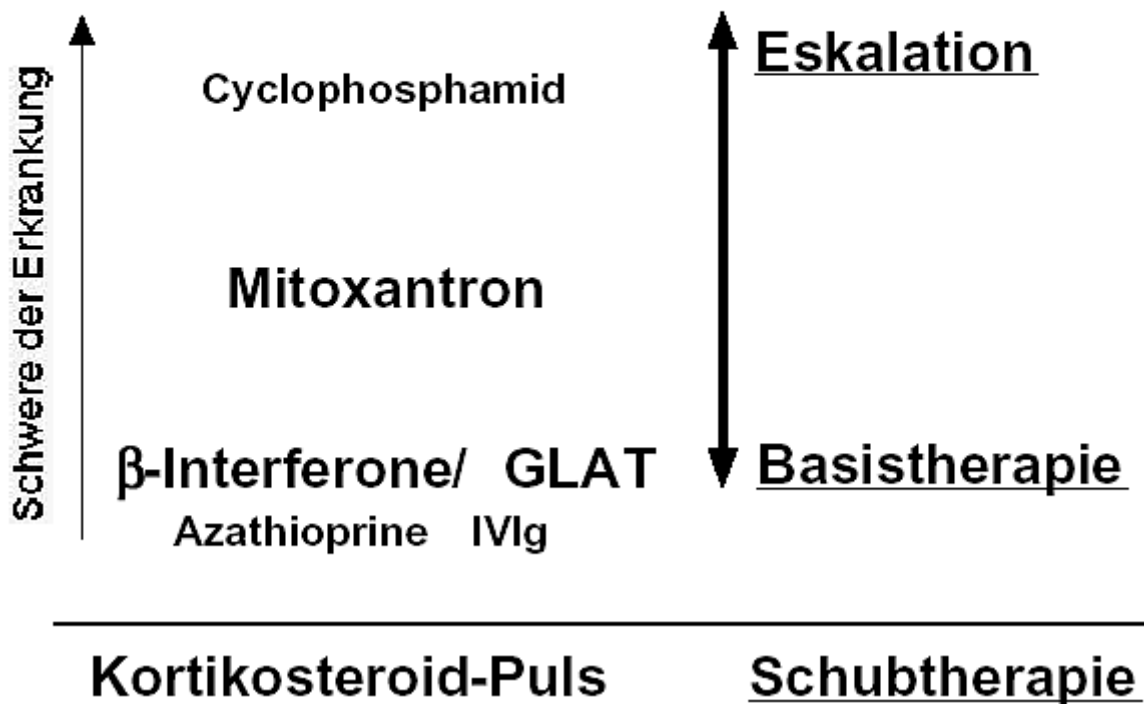


Abbildung Stufentherapieschema Abbildung 1

Quelle: *Nervenarzt* 72 (2001)

#### 2.2.1. $\beta$ -Interferone in der Behandlung der Multiplen Sklerose

Bei Interferonen handelt es sich um natürlich vorkommende Glykoproteine aus der Familie der Zytokine. Sie haben immunmodulatorische, antiproliferative und antivirale Eigenschaften. Interferone führen zu einer Verstärkung der T-Zell-Antwort gegen Fremd- und Autoantigene. Aufgrund dieser immunmodulatorischen Wirkung wurde natürliches Interferon bereits in den siebziger Jahren in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt (Jacobs and Johnson, 1994).

Die heute zur Verfügung stehenden Betainterferonpräparate werden gentechnisch hergestellt. Zwischenzeitlich liegen zum Einsatz von  $\beta$ -Interferonen in der Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (RR-MS) vier große randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studien der Evidenzklasse I vor (IFNB, 1993; IFNB, 1995; Jacobs et al., 2000; Jacobs et al., 1996; OWIMS, 1999; PRISMS, 1998; SPECTRIMS, 2001).

Neben der signifikanten Reduktion der Schubfrequenz um etwa 30 Prozent war die Krankheitsaktivität im Kernspintomogramm ebenfalls herabgesetzt. Für einige Präparate konnte über einen Zeitraum von zwei Jahren eine Verlangsamung der Erkrankungsprogression aufgezeigt werden.

Die Daten zur Behandlung der sekundär-progredienten (SP-MS) sind dagegen widersprüchlich. Lediglich die Phase III Multizenterstudie der European Study Group konnte signifikante Effekte auf Schubzahl und Krankheitsprogression nachweisen (European-Study-Group, 1998). Aufgrund der Ergebnisse wurde Interferon (Betaseron) zur Behandlung der sekundär-progredienten MS in Europa und Kanada zugelassen.

Andere Phase III Studien (Cohen et al., 2002; Goodkin, 2000; SPECTRIMS, 2001) konnten keine Signifikanz für positive Effekte, zum Beispiel eine Verzögerung der Krankheitsprogression durch die Behandlung belegen.

Diese Diskrepanz wird allgemein durch die unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Patientenkohorten erklären. So waren die Patienten der europäischen Studie im Durchschnitt jünger und die Erkrankung „aktiver“ vor Beginn der Studie (Hartung et al., 2002).

Es wurde gefolgert, dass wohl eher Patienten in früheren Erkrankungsphasen der SP-MS von einer  $\beta$ -Interferonbehandlung profitieren können, wenn die Entzündungskomponente der Erkrankung noch mehr im Vordergrund steht, während zu einem späteren Erkrankungszeitpunkt eher degenerative Veränderungen zu beobachten sind.

Inzwischen geht die Empfehlung dahin, eine immunmodulatorische Therapie mit Interferon bereits möglichst frühzeitig zu beginnen. Dies wird vor allem



durch die Ergebnisse der CHAMPS- und ETOMS-Studie gestützt (Comi et al., 2001; Jacobs et al., 2000) Beide Studien zeigen, dass die Zeit bis zum Auftreten eines neuen Schubes durch frühe Behandlung um etwa neun Monate hinausgezögert werden kann. Bei unzureichender Rückbildung der Schubsymptomatik unter Kortisonstoßtherapie innerhalb von zwei Monaten oder hoher Läsionslast, definiert mit mehr als sechs Herden im craniellen MRT, oder Zunahme der aktiven Entzündungsherde bei Kernspinalfolgeuntersuchungen innerhalb von sechs Monaten, kann die Behandlung bereits nach einem ersten stattgehabten Schub begonnen werden.

Besonders zu Beginn der Behandlung kommt es nach Applikation von Interferon häufig zu grippeähnliche Beschwerden. Manche Patienten klagen über depressive Symptome. Darüber hinaus können Veränderungen der Blut und Leberwerte auftreten (Walther and Hohlfeld, 1999). Bei subkutan applizierten Interferonen kann es zu lokalen Reizerscheinungen, in seltenen Fällen bis zur Nekrose kommen.

Abgesehen von den unerwünschten Wirkungen der Behandlung ist für einen Teil der Patienten auch die regelmäßige Selbstinjektion schwierig.

Anzumerken bleibt, dass alle Aussagen zur Wirksamkeit der Interferonbehandlung bei MS bislang lediglich einen Zeitraum von zwei Jahren erfassen.

### **2.2.2. Copolymer 1**

Das Acetatsalz Copolymer 1 oder auch Glatirmeracetat (GA) ist eine standardisierte Mischung aus synthetischen Polypeptiden mehrerer Aminosäuren. Im Tiermodell der MS der experimentellen allergischen Encephalomyelitis (EAE), erwies es sich als nicht toxisch und wirksam.

GA wird täglich subkutan appliziert, wobei neben lokalen Nebenwirkungen im Bereich der Injektionsstelle die Systemisch Post-Injektions-Reaktion (SPIR) mit Flush-Symptomen wie Herzrasen, Angst und Beklemmungsgefühl als

unerwünschte Wirkung auftreten kann. Schwerere Zwischenfälle sind bislang nicht beschrieben.

Bei Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf konnte in einer amerikanischen multizentrischen Phase-III-Studie die einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren erfasste (Johnson et al., 1995; Wiendl, 2003) sowohl eine Reduktion der Schubrate um etwa 30 Prozent sowie auch eine Abnahme der Erkrankungsprogredienz signifikant nachgewiesen werden. Insbesondere Patienten mit niedrigen EDSS-Werten zu Behandlungsbeginn scheinen von der Behandlung mit GA deutlich zu profitieren. Hierzu liegen inzwischen Zahlen für einen Beobachtungszeitraum von inzwischen acht Jahren vor (nicht doppelblind). Die Nachuntersuchung (Johnson, 2002) konnte die positiven Effekte sowohl auf die Schubrate als auch auf den Verlauf der Erkrankung bestätigen.

In einer an zwei Zentren durchgeführten Studie mit Patienten die an chronisch progredienter Multipler Sklerose (PP-MS und SP-MS) erkrankt sind (Bornstein et al., 1991), waren die Ergebnisse widersprüchlich. Es konnte zwar teilweise ein „leicht positiver Trend“ (Wiendl, 2003) aufgezeigt werden, ohne dass die Zahlen jedoch einen überzeugenden Wirksamkeitsbeweis liefern konnten.

Die „PROMi-Se“ Studie (Wolinsky et al., 2001), welche ebenfalls die Wirksamkeit von GA zur Behandlung der chronisch-progredienten MS untersuchte, wurde nach negativer Intensivanalyse nach zwei Jahren abgebrochen.

### **2.2.3. Immunglobuline**

Immunglobuline wurden bisher vor allem im Rahmen der Behandlung von Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Seit Beginn der achtziger Jahre werden sie auch in der Therapie bei MS verwendet. Einige kleiner unkontrollierten Studien lieferten ermutigende Ergebnisse (Rothfelder et al., 1982; Schuller and Govaerts, 1983; Soukop and Tschabitscher, 1986). Es folgten weitere Untersuchungen für Patienten mit schubförmiger MS (Achiron et al., 1998; Fazekas et al., 1997; Sorensen et al., 1998), in denen sowohl eine Abnahme

der Schubfrequenz, als auch eine leichte klinische Besserung (gemessen mit EDSS-Skala) unter der Behandlung mit IVIg aufgezeigt werden konnten. Weitere Daten insbesondere für Patienten mit aktiven Krankheitsverläufen sowie eine klare Empfehlung zur Dosierung liegen bislang nicht vor (Stangel and Hartung, 2002).

Ein Wirksamkeitsnachweis der Behandlung bei chronisch progredienten Verlaufsformen konnte nicht erbracht werden.

Immunglobuline sind bei kindlicher MS, bei Patienten mit Kinderwunsch sowie postpartal (Achiron et al., 1996; Haas, 2000; Orvieto et al., 1999) insbesondere in der Stillzeit, aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils eine geeignete Behandlungsoption.

#### **2.2.4. Natalizumab**

Erst im November 2004 erfolgte die Zulassung dieser neuen Substanz zur Therapie der Multiplen Sklerose durch die FDA (Food and Drug Association) für die USA.

Bei der Substanz handelt es sich um einen rekombinanten monoklonalen Antikörper. Durch die Hemmung leukozytärer Adhäsionsmoleküle kommt es intravaskulär zu einem Anstieg der Leukozytenzahl, da Lymphozyten, Monozyten, sowie eosinophile und basophile Granulozyten am Verlassen des vaskulären Raumes gehindert werden. In der Folge kommt es zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion. Der genaue Wirkmechanismus in der Behandlung der MS ist dabei noch unklar.

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studien bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS mit Natalizumab durchgeführt. In der ersten Studie wurde die Substanz als Monotherapie mit einer Plazebogruppe verglichen, wobei eine relative Schubreduktion von 66 Prozent in der Behandlungsgruppe erzielt wurde. In der zweiten Studie erhielten beide untersuchten Patientengruppen zusätzlich  $\beta$ -Interferon für die Dauer der Studie,

hier wurde für die Verumgruppe eine relative Schubreduktion von 54 Prozent erzielt.

An Nebenwirkungen wurden in erster Linie Infektionen, hypersensitive Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie, Depressionen und Cholelithiasis beobachtet. Die langfristigen Folgen der Behandlung sind in Anbetracht der bislang zur Verfügung stehenden Beobachtungszeiträume von etwa einem Jahr noch nicht absehbar. Daten zur Behandlung von Patienten mit chronisch progredienten Verlaufsformen der MS liegen noch nicht vor.

Die Studien sind bislang nicht publiziert, so dass die vorhandenen Informationen der Produktinformation der Firma Biogen entnommen wurden.

### ***2.3. Immunsuppressiva in der Behandlung der Multiplen Sklerose***

Es handelt sich bei der Multiplen Sklerose nach allen vorliegenden Daten wahrscheinlich um eine autoimmunologisch bedingte Erkrankung, die über aktivierte T-Lymphozyten zu einer Zerstörung von Myelinscheiden und Axonen im Gehirn und Rückenmark führt. Daher werden Immunsuppressiva seit langem zur Behandlung der MS eingesetzt

Immunsuppressive Therapiestrategien waren bis dato vor allem in der Tumorbehandlung, der Transplantationsmedizin, sowie in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen etabliert. Der Topoisomerase-II-Inhibitor Mitoxantron wird seit langem in der Behandlung des Mammacarcinoms sowie bei akuten Leukämien eingesetzt. Seit einigen Jahren wird Mitoxantron auch zur Behandlung der Multiplen Sklerose verwendet. Seit 2001 ist das Medikament in den USA mit dieser Indikationsstellung zugelassen, seit 2002 auch in Europa.

Neben der immunsuppressiven Wirkung, die in der MS-Behandlung im Vordergrund steht, werden in der Behandlung neoplastischer Erkrankungen auch immunmodulatorische Effekte der Substanz diskutiert. Die Indikation für dieses Medikament wird in erster Linie bei Patienten mit rasch aufeinander folgenden Schüben oder schlechter Remissionstendenz gestellt, bei denen Medikamente der ersten Wahl (Interferone, Glatirameracetat) keinen Erfolg

hatten, sowie bei chronisch progredienten (PP-MS und SP-MS) Verlaufsformen (Gonsette, 2003).

### **2.3.1. Azathioprin**

Neben Mitoxantron findet bereits seit den siebziger Jahren das ursprünglich in der Transplantationsmedizin sowie der Behandlung von anderen Autoimmunerkrankungen eingesetzte Immunsuppressivum *Azathioprin* Anwendung in der Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose.

In therapeutischer Dosierung wirkt es auf immunregulatorische T-Zellen und auf Effektor-T-Zellen. In höheren Dosierungen werden auch antikörperproduzierende B-Zellen gehemmt. Während sich in vitro bereits kurz nach Therapiebeginn eine deutliche Verminderung der antigenspezifischen Lymphozytenproliferation nachweisen lässt, dauert es in vivo in der Regel einige Wochen bis zum Wirkungseintritt.

Vorteile dieser Substanz sind die orale Anwendbarkeit, die geringen Therapiekosten und das vergleichsweise günstige Nebenwirkungsprofil. Nachteilig dagegen ist der verzögerte Wirkungseintritt.

1991 konnte in eine Klasse I Studie eine signifikante Reduktion der Schubrate sowie tendenziell einen positiven Effekt der Substanz auf die Progression der Erkrankung für Patienten mit schubförmiger MS aufgezeigt werden (Goodkin et al., 1991). Diese Effekte waren nach 2 Jahren Therapie deutlicher als nach dem ersten Jahr.

Für chronisch progressive Verlaufsformen der Erkrankung konnte kein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis für die Behandlung mit Azathioprin erbracht werden (Zeeberg, 1985).

Bei allen Immunsuppressiva besteht potentiell die Gefahr, durch die Behandlung Malignome auszulösen, so wurde 1984 in einer Arbeit bei 10 von 131 Patienten, die im Durchschnitt über einen Zeitraum von 73 Monaten mit Azathioprin behandelt worden waren das Auftreten maligner Erkrankungen

beobachtet (Lhermitte et al., 1984). 1996 wurden retrospektiv 1191 Patienten die mit Azathioprin behandelt worden waren untersucht (Confavreux et al., 1996). Bei Patienten die kürzer als 5 Jahre mit Azathioprin behandelt worden waren fand sich ein 1,3-fach erhöhtes Risiko, bei 5-10 Jahren Behandlungsdauer ein 2-fach erhöhtes Risiko und bei einer Behandlungsdauer von über zehn Jahren ein 4,4-fach erhöhtes Risiko, an einer malignen Erkrankung zu erkranken.

Azathioprin ist in Deutschland zur Therapie der schubförmig verlaufenden MS zugelassen, wenn Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen besser untersuchte Substanzen wie  $\beta$ -Interferone bestehen.

### **2.3.2. Weitere Immunsuppressiva in der Behandlung der MS**

Es gibt eine ganze Reihe von Studien zum Einsatz anderer Immunsuppressiva bei MS. Das geforderte Kriterium eines klinisch signifikanten therapeutischen Nutzens, nämlich 50% Reduktion der erfolglosen Therapien in der Behandlungsgruppe (Goodkin et al., 1991), konnte jedoch bislang für keiner dieser Substanzen sicher belegt werden.

Der Folsäureantagonist **Methotrexat** wird seit langem zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Dabei wurden für niedrige Dosierungen kein Hinweis auf Kanzerogenität gefunden. Die rheumatoide Arthritis und die Multiple Sklerose ähneln sich im schubförmigen Verlauf und in der immunologischen Veränderung. Deshalb wurden Studien mit Methotrexat an Multiple Sklerose Patienten durchgeführt. Dabei zeigte das Medikament in niedrigen Dosierungen allerdings nur geringe Therapieeffekte (Goodkin, 1995). Weitere Studien mit höheren Dosierungen stehen aus.

**Ciclosporin A** hemmt die T-Zell-abhängige humorale Immunreaktion und beeinflusst die zellvermittelte Immunreaktion. Der Wirkungseintritt ist innerhalb weniger Wochen zu beobachten. Es wird in großem Umfang zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Herz- und Nierentransplantationen eingesetzt.

Das Immunsuppressivum wurde in einigen Studien bezüglich seiner Eignung in der Behandlung der Multiplen Sklerose untersucht (Kappos et al., 1988; Multiple-Sklerosis-Study-Group, 1990; Rudge et al., 1989). Bei höheren Dosierungen wurde zwar die Progression der Erkrankung leicht positiv beeinflusst, es traten jedoch erhebliche Nebenwirkungen auf. Die wesentlichsten therapeutischen Risiken sind die chronische Nierenfibrose, sowie das gehäufte Auftreten von Spättumoren. Die Therapiedauer sollte daher auf vier bis sechs Monate beschränkt werden. Ciclosporin A kommt nur in Ausnahmefällen als Therapiealternative bei der Behandlung der Multiplen Sklerose in Frage.

Auch das Alkylantium **Cyclophosphamid** wurde in der Vergangenheit bezüglich seiner Wirksamkeit zur Behandlung bei rasch progredient verlaufender MS untersucht.

Cyclophosphamid kann oral eingenommen werden, es hemmt die Zellvermehrung und den Zellstoffwechsel unabhängig von der Phase des Zellzyklus. Es wirkt auf T-Zellen und in höheren Dosierungen auch auf B-Zellen hemmend. Die Therapiedauer sollte möglichst auf wenige Wochen begrenzt werden. Der Wirkungseintritt ist nach einigen Wochen zu erwarten.

Die Ergebnisse der meist kleineren Studien waren kontrovers. Die größte bislang durchgeführte Untersuchung konnte jedoch keinen signifikanten Effekt der Substanz belegen (Canadian-Cooperative-Multiple-Sclerosis-Group, 1991).

Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils – das Risiko an Malignomen der Blase und des lymphatischen Systems zu erkranken ist um ein Vielfaches erhöht (Puri and Campbell, 1977), wird die Substanz deshalb derzeit lediglich als Reservemedikament bei besonders schweren Erkrankungsverläufen und Ausschöpfung der anderen Behandlungsalternativen angesehen

### ***3. Mitoxantron in der Behandlung der Multiplen Sklerose***

Die medikamentös-therapeutischen Möglichkeiten insbesondere bei chronischen Verlaufsformen der MS sind, wie oben gezeigt wurde, beschränkt. In einer Vielzahl dieser Fälle ist der natürliche Verlauf der Erkrankung selbst über einen längeren Zeitraum nur mit einem sehr langsamen Fortschreiten der Symptomatik verbunden. Deshalb sind Effekte auf die Erkrankungsprogression nur sehr schwer nachweisbar.

Mitoxantron ist hier eine Behandlungsoption. Es handelt sich um ein vollsynthetisches Anthracenedion, das über eine Interaktion mit der Topoisomerase-2 und eine Intercalation in die DNS zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen führt. Der immunsuppressive Effekt erklärt sich zum einen aus einer Hemmung der Produktion von Autoantikörpern in B-Lymphozyten, zum anderen wird die Entwicklung von autoreaktiven T-Zellen (CD4) unterdrückt (Fidler et al., 1986; Wang, 1987).

Bereits Ende der achtziger Jahre erschien die erste Arbeit über den Einsatz von Mitoxantron in der Behandlung der MS (Gonsette, 1989).

In der Folgezeit wurden in zwei Studien jeweils kleinere Patientengruppen untersucht mit dem Ergebnis, dass Mitoxantron eine mögliche Alternative bei der Therapie der MS sei, da sowohl Schubhäufigkeit als auch das Fortschreiten der Erkrankung positiv beeinflusst würden (Mauch et al., 1992; Noseworthy et al., 1993). In beiden Studien wird die gute Verträglichkeit der Behandlung betont. Andere Autoren (Bastianello et al., 1994; Cursiefen et al., 1999; Edan et al., 1997; Millefiorini et al., 1997) kommen zu ähnlichen Ergebnissen.

Die unzureichenden Behandlungsoptionen für Patienten mit sekundär progressiver Multipler Sklerose werden als Motiv für ihre plazebokontrollierte, doppel-blinde, randomisierte und multizentrische Studie (Hartung et al., 2002) genannt, die Grundlage für die Zulassung in Europa von Mitoxantron in der Behandlung der MS wurde. Die Studie wurde zwischen 1993 und 1997 an 17 Zentren in Belgien, Deutschland, Polen und Ungarn durchgeführt.



In dieser Studie wurden 194 Patienten aufgenommen, eine Hälfte der Patienten mit sekundär progredienter MS, die andere mit schubförmiger MS und fortschreitender Zunahme der Behinderung. Die Patienten erhielten alle drei Monate über die Dauer von zwei Jahren entweder 5mg/m<sup>2</sup> KO, 12mg/m<sup>2</sup> KO oder Placebo (Hartung et al., 2002). Die Mitoxantrondosis wurde bei Blutbildveränderungen oder auftretenden Infekten nach einem zuvor bestimmten Studienschema gegebenenfalls vorübergehend herabgesetzt.

Abbildung 2: Ablaufschema Studie:

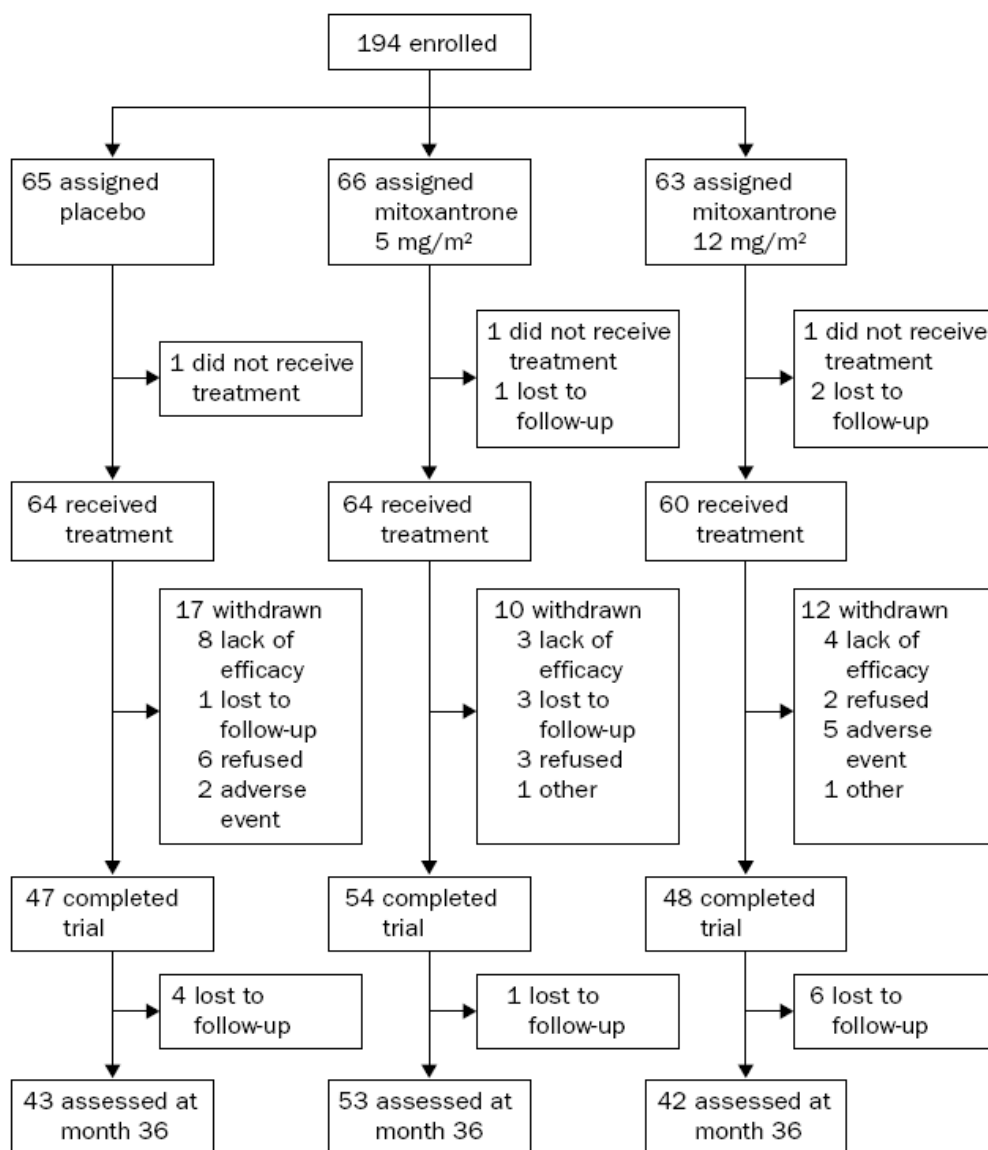


Figure 1: Trial profile

(Hartung et al., 2002)

In ihrer Ausgangshypothese fordern die Autoren eine signifikante Reduktion der Erkrankungsprogression und eine Reduktion der Schubzahl bei den Mitoxantronpatienten im Vergleich zur Placebogruppe. Es wurden zuvor fünf Kriterien festgelegt, anhand derer diese Annahme bestätigt werden sollte.

Dabei handelte es sich um:

-EDSS-Wert

-Ambulationsindex

-Anzahl der behandlungsbedürftigen Schübe

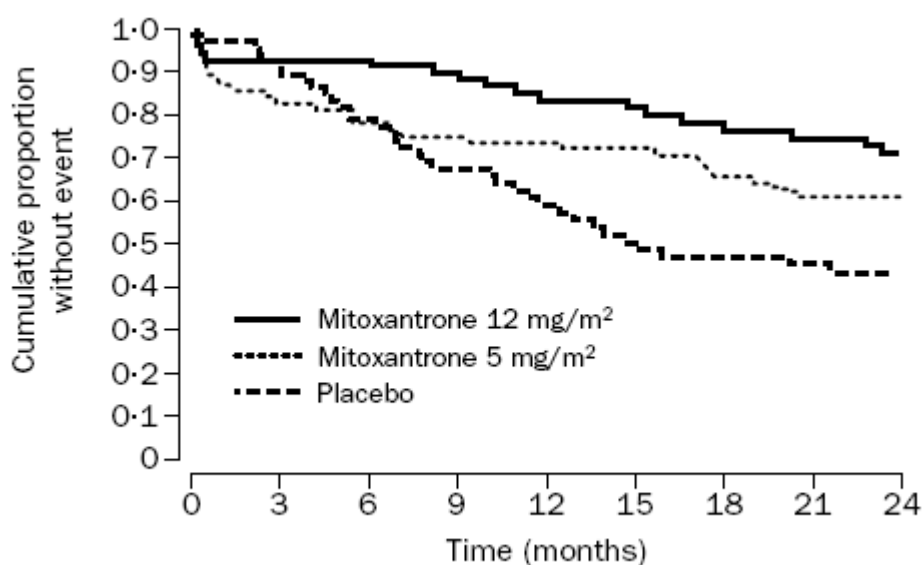
-Zeit bis zum ersten Auftreten eines erneuten Schubs

-Veränderungen des standardisierten neurologischen Status

Für alle der fünf aufgeführten Parameter konnte eine signifikante Wirksamkeit der Mitoxantronbehandlung nachgewiesen werden.

Es konnte also gezeigt werden, dass zumindest bei einem Teil der Patienten eine Senkung der Schubrate und eine Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung erzielt werden kann (Hartung et al., 2002).

Abbildung 3: Effekt der Behandlung:



(Hartung et al., 2002).

Die Abbildung zeigt eine Kaplan – Meier – Kurve . Es wird der Anteil der Patienten gezeigt, die zum jeweiligen Zeitpunkt ohne weiteren Schub waren. Sowohl in der 5 mg als auch in der 12 mg – Gruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur Plazebo – Gruppe.

Diese Ergebnisse konnten in der Folge bestätigt werden (Scott and Figgitt, 2004). Patienten mit RR-MS, aber eben auch Patienten mit PR-MS und mit SP-MS profitieren signifikant von der intravenösen Mitoxantrongabe.

Mitoxantron ist ein Immunsuppressivum mit langer Wirkungsdauer. Entsprechend wird in neueren Studien empfohlen, nach einer dreimonatigen Induktionsphase mit monatlicher Verabreichung einer Dosis von 12mg/qm KO die Abstände zwischen den Behandlungszyklen auf drei Monate auszudehnen (Gonsette, 2003). Diese Behandlung soll dann für einen Zeitraum von zwei Jahren fortgeführt werden, womit sich für die behandelten Patienten eine maximale kumulative Dosis von 120mg/qm KO errechnet . Im Falle von Blutbildveränderungen (Leukozytopenie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie) empfiehlt der Autor entsprechende Dosismodifikationen oder Therapiepausen. Dieses Vorgehen sei therapeutisch effektiv und sicher. Der Beginn der Behandlung sollte möglichst frühzeitig erfolgen, da die Therapie bei Patienten mit einem EDSS-Wert von kleiner als fünf besser ansprechen würde.

### **3.1. Unerwünschte Wirkungen der Behandlung**

1996 wurde die bis dahin größte Untersuchung zur Behandlung der MS mit Mitoxantron publiziert. In dieser Studie wurden 68 MS-Patienten untersucht (Gonsette, 1996). Neben einer Bestätigung des therapeutischen Nutzens der Substanz, lag das Augenmerk in dieser Studie auch auf den möglichen unerwünschten Wirkungen der immunsuppressiven Behandlung mit Mitoxantron. Leichtere gastrointestinale Beschwerden an den ersten zwei bis drei Tagen nach der Infusion, sowie in einem Drittel der Fälle eine Amenorrhoe,

welche durch Hormonsubstitution erfolgreich behandelt werden konnte, werden aufgeführt. Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen der Behandlung mit Mitoxantron sind: Knochenmarkssuppression und Alopezie (Gonsette, 1996; Hartung et al., 2002)

Das Hauptaugenmerk gilt jedoch der Kardiotoxizität der Substanz:..."The dark side of MX is its cardiotoxicity..." (Gonsette, 1996). Der Autor empfiehlt deshalb eine kumulative Gesamtdosis von 120mg/m<sup>2</sup> KO nicht zu überschreiten. Einige Jahre später (Gonsette, 2003) nennt er eine maximale kumulative Dosis von 140mg/m<sup>2</sup> KO. Insbesondere eine langsame Infusion des Medikamentes über 30 Minuten setze das Risiko kardialer Nebenwirkungen herab. Die maximale Plasmakonzentration scheint für die Kardiotoxizität von großer Bedeutung zu sein (Keefe, 2001; Pai and Nahata, 2000).

Neben regelmäßigen therapiebegleitenden Blutbildkontrollen müssen vor Therapiebeginn, sowie anschließend in halbjährlichen Abständen echokardiographische Untersuchungen durchgeführt werden. Ab einer Dosis von 140mg/m<sup>2</sup> KO wurden Herzinsuffizienz und Abnahmen der linksventrikulären Ejektionsfraktion beobachtet. Die kumulative Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz liegt bei 2,6 Prozent (Ghalie et al., 2002a; Strotmann et al., 2002).

Dabei scheinen MS-Patienten häufiger kardiale Nebenwirkungen zu entwickeln als dies von Karzinompatienten bekannt war. Subklinische kardiale Dysfunktionen finden sich bei rund einem Viertel der MS-Patienten, was eine erhöhte Vulnerabilität bezüglich der Kardiotoxizität von Immunsuppressiva zur Folge hat (Beer et al., 2001; Drouin et al., 1998; Olindo et al., 2002; Ziaber et al., 1997).

Schwere Kardiomyopathien sind in der Literatur bisher selten beschrieben. 2004 wurde ein Fallbericht eines 30-jährigen Patienten, der nach Mitoxantronbehandlung bei MS eine schwerste Herzinsuffizienz entwickelte und in der Folge transplantiert werden musste publiziert (Nagele et al., 2004).

Bei den 135 MS-Patienten, die in der Schwerpunktpraxis von Prof. Dr. Dr. Franke in den letzten Jahren behandelt wurden, musste bislang keine

Mitoxantronbehandlung aufgrund kardialer Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Abbildung 4: Häufigkeit von Nebenwirkungen die im Rahmen der Studie (Hartung et al., 2002) beobachtet wurden:

Preferred term	Number of patients		
	Placebo (n=64)	5 mg/m <sup>2</sup> mitoxantrone (n=65)	12 mg/m <sup>2</sup> mitoxantrone (n=62)
Nausea	13 (20%)	36 (55%)	47 (76%)‡
Alopecia	20 (31%)	25 (38%)	38 (61%)‡
Upper-respiratory-tract infection	33 (52%)	33 (51%)	33 (53%)
Urinary-tract infection	8 (13%)	19 (29%)	20 (32%)‡
Menstrual disorder*	8 (26%)	20 (51%)	17 (61%)‡
Stomatitis	5 (8%)	10 (15%)	12 (19%)
Amenorrhoea*†	0	0	5 (25%)‡
Leucopenia	0	6 (9%)	12 (19%)‡
Arrhythmia	5 (8%)	4 (6%)	11 (18%)
Diarrhoea	7 (11%)	16 (25%)	10 (16%)
γ-glutamyltranspeptidase increased	2 (3%)	2 (3%)	9 (15%)‡
Urine abnormal	4 (6%)	3 (5%)	7 (11%)
Electrocardiograph abnormal	2 (3%)	3 (5%)	7 (11%)
Constipation	4 (6%)	9 (14%)	6 (10%)
Rhinitis	9 (14%)	7 (11%)	5 (8%)
Aspartate aminotransferase increased	5 (8%)	6 (9%)	5 (8%)
Back pain	3 (5%)	4 (6%)	5 (8%)
Pharyngitis	6 (9%)	5 (8%)	4 (6%)
Sinusitis	1 (2%)	2 (3%)	4 (6%)
Granulocytopenia	1 (2%)	4 (6%)	4 (6%)
White-blood-cell count abnormal	1 (2%)	5 (8%)	4 (6%)
Infection viral	4 (6%)	4 (6%)	4 (6%)
Headache	3 (5%)	4 (6%)	4 (6%)
Anaemia	1 (2%)	6 (9%)	4 (6%)

(Hartung et al., 2002)

### 3.2. Therapieinduzierte AML (tAML)

Im Gegensatz zu den sekundären AML nach Therapie mit Alkylantien, wo sekundäre Leukämien nach fünf bis sieben Jahren nach Therapieende beobachtet werden, tritt die tAML nach der Behandlung mit Topoisomerasehemmern im Mittel schon nach 2,5 Jahren auf, wobei die Latenz von eins bis acht Jahren schwankt (Beaumont et al., 2003; Pui and Relling, 2000). In mehr als der Hälfte der Fälle kann eine Assoziation mit balancierten Translokationen die das Chromosom 11q23 betreffen, gefunden werden. Allerdings fanden sich

auch Veränderungen an anderen Chromosomen (7q, 20q, 1q, 13q) bei Leukämiepatienten, nachdem diese hochdosiert mit Mitoxantron behandelt wurden (Seiter et al., 2001). In einigen Fällen entwickelte sich daraus eine sekundäre AML. Das Risiko für das Auftreten sekundärer AML wird nach dem Einsatz von Topoisomerase-II-Inhibitoren, dabei allerdings oft mit anderen Chemotherapeutika und / oder Strahlentherapie kombiniert, auf zwei Prozent bis zwölf Prozent eingeschätzt (Felix, 1998).

Studienergebnisse, die im Rahmen der Behandlung von Neoplasien durchgeführt wurden, sind nur bedingt auf die Therapie der MS übertragbar, denn in diesen Studien wurden wie bereits erwähnt meist Kombinationen verschiedener Chemotherapeutika eingesetzt, mit einer entsprechenden Risikoerhöhung für die Entstehung sekundärer Neoplasien, während in der Behandlung der MS Mitoxantron als Monotherapeutikum eingesetzt wird. Darüber hinaus wurde ein Teil der Malignompatienten strahlentherapeutisch behandelt, wodurch sich das Risiko für das Auftreten von akuten Leukämien etwa um den Faktor zwei erhöht (Linassier et al., 2000).

2003 wurden in einer randomisierten Studie bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom zwei Chemotherapieschemata miteinander verglichen (Pangalis et al., 2003). Eine Gruppe der Patienten (n=71) erhielten das Standard CHOP-Regime (mit Cyclophosphamid, Vincristine, Doxorubicin und Prednison), die Patienten der anderen Gruppe (n=72) erhielt das CNOP-Regime, in dem Doxorubicin durch Mitoxantron ersetzt wird. In der CNOP-Gruppe erkrankten 15 bzw. 23 Monate nach Therapieende zwei Patienten an einer AML.

In einer Nachuntersuchung bei Mamma-Karzinom-Patientinnen (Register hämatologischer Malignome der Cote d'Or) die an sekundärer AML erkrankt waren, stellte sich heraus, dass von diesen zwölf Patientinnen neun mit Mitoxantron behandelt worden waren (Carli et al., 2000). Das Risiko an einer sekundären Leukämie zu erkranken war nach Mitoxantronbehandlung auf das zehnfache erhöht. Zwar erhielten alle Patienten noch andere Chemotherapeutika, zum Beispiel Alkylantien welche ebenfalls sekundäre Leukämien bedingen können, doch würde hier charakteristischer Weise die Leukämie erst nach längerer Latenz auftreten, zudem kommt es hier in der

Mehrheit der Fälle zu einem vorangehenden MDS. Von den beiden anderen mit Mitoxantron kombinierten Substanzen (Vincaalkaloiden, 5FU) sind bislang keine entsprechenden Therapierisiken bekannt. Die Autoren (Carli et al., 2000) weisen besonders auf den hohen Anteil der Promyelozytenleukämie mit t15/17 Translokation bei den mit Mitoxantron behandelten Patienten hin. Der Anteil der Promyelozytenleukämien an der Gesamtzahl der Akuten myeloischen Leukämien beträgt acht bis fünfzehn Prozent.

Sie folgern schließlich: „...Our data on a well-defined population demonstrate the increased proportion of therapy-related leukemia secondary to breast cancer, probably due to the use of mitoxantrone...“ (Carli et al., 2000).

Es liegen weitere Untersuchungen vor (Chaplain et al., 2000; Saso et al., 2000), die diese Annahme unterstützen.

Andere Autoren kommen in ihren Studien zu widersprechenden Ergebnissen (Kroger et al., 2003; Linassier et al., 2000). In ihren Untersuchungen verglichen sie verschiedene Chemotherapieschemata die in der Behandlung bei Brustkrebspatienten zum Einsatz kommen. Das Risiko sekundäre Leukämien zu induzieren war dabei für die verglichenen Substanzen nicht signifikant unterschiedlich.

In der bislang umfangreichsten Untersuchung zu sekundären Leukämien nach Chemotherapie wurden retrospektiv die Daten von 106 Patienten aus drei europäischen Ländern (Frankreich, Belgien und Spanien) analysiert (Beaumont et al., 2003). Der Beobachtungszeitraum dieser Studie umfasst 20 Jahre, dabei wurden achtzig der 106 Fälle therapieinduzierter akuter Promyelozytenleukämien in den letzten zehn Jahren diagnostiziert, was auf eine steigende Inzidenz hinweist. Die Patienten waren in der Mehrzahl primär an Malignomen erkrankt und ausschließlich mit Chemotherapie (30 Patienten), ausschließlich Bestrahlung (27 Patienten) oder einer Kombination von beidem (49 Patienten) behandelt worden. Der Fall einer MS-Patientin die nach Mitoxantronbehandlung an einer sekundären Leukämie erkrankte ist in der Studie ebenfalls dargestellt. Insgesamt wurde Mitoxantron in 28 Fällen eingesetzt. Die sekundäre Leukämie wurde im Mittel 22 Monate nach

Abschluss der Chemotherapie mit Mitoxantron diagnostiziert. Die Acht-Jahres-Überlebensrate zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 59 Prozent.

Die Autoren vergleichen ihre Ergebnisse mit den Daten der bis dahin publizierten 77 Fälle von therapieinduzierten AML in der medizinischen Literatur sowie den Daten von 41 Fällen therapieinduzierter AML die im Rahmen eines Workshops vorgestellt wurden (Andersen et al., 2002). Sie verweisen dabei auf die geänderten Therapiestrategien in der Behandlung von Neoplasien in den letzten Jahren, wobei zunehmend interkalierende Substanzen wie Mitoxantron zum Einsatz gekommen sind. Im gleichen Zeitraum hat die Anzahl therapieinduzierter Leukämien deutlich zugenommen (Beaumont M., 2000), während die Inzidenz der akuten Promyelozytenleukämie unverändert blieb.

In ihren Schlussfolgerungen halten die Autoren hier einen Zusammenhang zumindest für möglich. Das unerwartet häufige Auftreten therapieinduzierter akuter Leukämien bei Brustkrebspatienten, so die Autoren, könnte auch durch eine Prädisposition dieser Patienten für akute Leukämien erklärt werden, wobei der Einsatz von Anthrazyklinen oder Mitoxantron dieses Risiko erheblich zu erhöhen scheint.

Ob Multiple Sklerose Patienten eine erhöhte Disposition haben an akuten Leukämien zu erkranken, ist fraglich. Es liegen bislang keine Zahlen vor, die auf eine grundsätzlich erhöhte Prävalenz für Leukämien bei MS-Patienten hinweisen. Die Annahme, in einigen Fällen von Multipler Sklerose könnte es sich um ein paraneoplastisches Syndrom einer Leukämie handeln (Jaster et al., 2003) wird bislang nicht durch weitere Daten aus der Literatur unterstützt.



### **3.3 Sekundäre AML nach der Behandlung mit Mitoxantron bei MS-Patienten**

Während Gonsette 1996 das Risiko einer sekundären AML nach Mitoxantronbehandlung noch nicht erwähnt, empfiehlt er in späteren Publikationen, die Behandlungsdauer mit Mitoxantron wegen seiner Kardiotoxizität *und* der „potentiellen“ Möglichkeit eine sekundäre AML zu induzieren auf zwei bis drei Jahre beschränken (Gonsette, 1996; Gonsette, 2003; Gonsette, 2004). Dennoch schreibt der Autor: „...incidence seems...hopefully in the same range as de novo acute myeloid leukemia“ (Gonsette, 2003).

2002 wurden erstmals retrospektiv drei Studien bezüglich des Risikos einer sekundären AML bei Patienten mit multipler Sklerose, die mit Mitoxantron behandelt wurden untersucht (Ghalie et al., 2002b). Insgesamt wurden in den drei Studien 1378 MS-Patienten erfasst.

Lediglich in der „Französischen Studiengruppe“ fand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Fall von sekundärer AML auf. Es handelte sich um eine 30 jährige Patientin, die 16 Monate nach Beendigung der Behandlung erkrankte. Die kumulative Dosis bei dieser Patientin betrug 70mg/m<sup>2</sup> KO (Brassat et al., 2002).

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,07 Prozent mit dem Auftreten einer sekundären AML bei Monotherapie mit Mitoxantron zu rechnen ist. Der mittlere Beobachtungszeitraum war dabei über alle drei Studien 36 Monate, die mittlere kumulativen Dosis lag im Mittel bei 60mg/m<sup>2</sup> KO ( 43mg/m<sup>2</sup> KO - Ulm 2001; 61mg/m<sup>2</sup> KO - MIMS-Studie ; 70mg/m<sup>2</sup> KO - Frankreich), Dementsprechend schränken die Autoren auch ein, dass dieses „sehr geringe Risiko“ nur bis zu einer kumulativen Dosis von 60mg/m<sup>2</sup> KO gelte. Das Risiko für Therapien mit Mitoxantron über längere Zeitspannen und auch höhere Gesamtdosen sei weiterhin unklar. Etwa die Hälfte der in dieser Untersuchung erfassten Patienten erhielt eine kumulative Gesamtdosis von über 60mg/qm KO.

Noch während der Erstellung der Veröffentlichung erkrankte eine weitere Patientin der französischen Studie an einer AML. Zum Zeitpunkt der Erkrankung lag die kumulative Dosis bei dieser Patientin ebenfalls bei 70mg/qm KO.

Auf diese Daten berufen sich in ihrer zusammenfassenden Bewertung der Behandlung mit Mitoxantron bei Multipler Sklerose auch andere Autoren (Scott and Figgitt, 2004). Sie beziffern das Risiko für das Auftreten einer AML in Folge der Therapie mit 0,12 Prozent und stufen es als sehr niedrig ein.

Es finden sich in der Literatur inzwischen elf Kasuistiken, die erste aus dem Jahr 1998 (Vicari et al., 1998), dazu die beiden oben genannten, von denen der erste Fall der französischen Kohorte gesondert publiziert wurde (Brassat et al., 2002).

Seit dem Jahr 2002, also ab dem Zeitpunkt, als das Medikament die Zulassung für die Behandlung der MS in Europa erhielt, wurden folgende weitere Fallberichte zum Auftreten einer AML bei MS-Patienten nach Behandlung mit Mitoxantron publiziert (Beaumont et al., 2003; Cattaneo et al., 2003; Delisse et al., 2004; Goodkin, 2003; Heesen et al., 2003; Jaster et al., 2003; Novoselac et al., 2004; Tanasescu et al., 2004; Voltz et al., 2004).

Addiert man die Erkrankungsfälle (n=5) aus definierten Populationen und dividiert sie durch die Gesamtzahl der in diesen Studien erfassten Patienten (n = 2336), errechnete sich eine Inzidenzrate von 0,21 Prozent (Voltz et al., 2004). Damit sei das Risiko an einer AML zu erkranken um rund das 100-fache erhöht. Die "natürliche" Inzidenzrate für akute myeloische Leukämien in der Gesamtbevölkerung liegt für Menschen unter 65 Jahren bei 1,3 Erkrankungsfälle bezogen auf 100.000 Einwohner pro Jahr.

In einer MS-Schwerpunktpraxis in München (Hr. Prof. Dr. Dr. Franke) werden seit sechs Jahren etwa 1500 MS-Patienten medizinisch betreut. Davon wurden in diesem Zeitraum 135 Patienten (49 Männer, 86 Frauen) ambulant mit Mitoxantron behandelt. Eine dieser Patientinnen erkrankte Ende 2003 ebenfalls an akuter Leukämie.

Darüber hinaus werden zwei weitere neue Fälle therapieinduzierter AML nach Mitoxantronbehandlung vorgestellt. Die Unterlagen zu diesen beiden Fällen wurden uns mit Einverständnis der Patienten von den Kollegen des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München, sowie von der Deutschen Multiplen Sklerose Gesellschaft (DSMG) zur Verfügung gestellt. Alle drei Fälle datieren aus den Jahren 2003-2004, alle Patientinnen leben in Bayern.

### **3.3.1 Kasuistik I: Fr. A. F.**

Die Patientin erkrankte 42-jährig 1992 an einer primär schubförmigen MS mit sekundär chronisch progredientem Verlauf. Verschiedene Behandlungsansätze erbrachten entweder keine Besserung (Interferon, Immunglobuline) oder mussten wegen unerwünschter Nebenwirkungen (Anämie nach Behandlung mit Azathioprin) beendet werden.

Neben einer schweren ataktischen Gangstörung standen bei der Patientin ausgeprägte neuro-psychologische Defizite im Sinne eines beginnenden dementiellen Syndroms im Vordergrund. Im Juni 2000 wurde deswegen mit der Behandlung mit Mitoxantron begonnen.

Zu Beginn der Behandlung lag der EDSS bei 5,5 . Weitere Schübe traten während der Behandlung nicht auf, es kam zu einer deutlichen Besserung der neuropsychologischen Ausfallserscheinungen (mnestische Defizite, Orientierungsstörung), so dass sowohl die Patientin, als auch ihr Ehemann mit der Fortführung der Behandlung einverstanden waren.

Zum Ende der Therapie lag der EDSS bei 6,0. Bis November 2003 erhielt die Patientin insgesamt 185mg Mitoxantron (166cm, 65kg -> 1,7qm Körperoberfläche, kumulative Gesamtdosis von 110 mg/qm KO). Als Begleitmedikation erhielt Frau F. lediglich ein Antiemetikum, zusätzlich noch Levodopa und Cabergolin aufgrund eines Restless-leg-Syndroms.

Im Dezember 2003 erlitt die Patientin einen generalisierten epileptischen Anfall, nach Aufnahme in einer Neurologischen Klinik wurden Blutbildveränderungen festgestellt, in der Folge wurde eine AML M3 (Promyelozytenleukämie) mit Nachweis einer 15/17 Translokation diagnostiziert.

Frau F. wurde zwischenzeitlich wiederholt chemotherapeutisch behandelt, ohne dass eine Remission eingetreten ist.

### **3.3.2 Kasuistik II; Fr. G.S.**

Die heute 42 Jahre alte Patientin litt seit etwa 1985 wiederholt an Gleichgewichtsstörungen, Taubheitsgefühlen der Hände, sowie Schwächegefühlen in den Beinen mit Fußheberschwäche. 1993 erfolgte aufgrund einer zunehmenden Parese der Unterschenkel die stationäre Aufnahme im Krankenhaus München Harlaching, wo erstmalig eine Multiple Sklerose diagnostiziert und eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin begonnen wurde. Diese Behandlung wurde bis 1995 fortgeführt.

In den folgenden Jahren kam es zu einer langsam fortschreitenden Zunahme der Beschwerden, so dass von einer sekundär chronisch progredienten Verlaufsform der Erkrankung ausgegangen werden kann. Symptomatisch stand eine zunehmende spastische Paraparese der Beine im Vordergrund, es kam in der Folge zu einer allmählichen Abnahme der Gehstrecke.

Anfang 1998 lag der EDSS-Wert bei 4,5, die freie Gehstrecke betrug noch 380 Meter. Im Jahr 2000 kam es zu einer raschen Symptomprogression, am Ende des Jahres wurde Frau S. berentet. Nachdem im Frühsommer 2001 die Gehstrecke mit Rollator noch 25 Meter betrug und durch Kortisonstoßtherapie keine Besserung zu erzielen war, wurde im Juni 2001 mit einer Mitoxantronbehandlung begonnen, die bis September 2002 fortgeführt wurde. Insgesamt erhielt die Patientin in fünf Behandlungszyklen 75mg Mitoxantron (50mg/qm KO). Die Behandlung wurde abgesehen von Leukopenien gut toleriert. Der EDSS-Wert blieb über den Behandlungszeitraum unverändert bei 6,5.

Im Juli 2003 kam es im Rahmen eines gynäkologischen Eingriffs zu einer massiven Blutung bei Panzytopenie. Es wurde die Diagnose einer akuten Promyelozytenleukämie mit Nachweis einer 15/17 Translokation gestellt.

Durch die anschließend durchgeführte chemotherapeutische Behandlung konnte eine komplette Remission erzielt werden.

### **3.3.3 Kasuistik III: Fr. C. A.**

Die heute 47 jährige Patientin erkrankte 1983 im Alter von 26 Jahren an Multipler Sklerose. Nach dem ersten Schub mit Doppelbildern, Sensibilitäts- und Gangstörung kam es zu einer guten Remission. 1987 folgte ein erneuter Schub, diesmal mit inkompletter Remission.

Bis 1993 (EDSS damals bei 2,0) verlief die Erkrankung weiterhin schubförmig mit weitgehender Remission, dann ging der Erkrankungsverlauf in eine sekundär chronisch progrediente Form über.

Während zu Erkrankungsbeginn Sehstörungen und Sensibilitätsstörungen im Vordergrund standen, kam es ab Mitte der 90er Jahre zunehmend zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Motorik sowie zu Blasenentleerstörungen.

Im weiteren Verlauf verkürzte sich die Gehstrecke zunehmend, so dass die Patientin etwa ab Ende 1997 mit Gehhilfen nur noch einige Schritte bewältigen konnte (EDSS 6,5). Seit 2002 ist Frau A. auf einen Rollstuhl angewiesen.

Bis 2001 erhielt die Patientin ausschließlich Kortison zur Behandlung ihrer Erkrankung .

Im März 2001 wurde die Therapie mit Mitoxantron begonnen und bis Juni 2003 vierteljährlich fortgeführt. Eine Besserung der Beschwerden konnte nicht erreicht werden. Der EDSS beträgt heute 8,0. Die Gesamtdosis von 189mg entspricht einer kumulativen Gesamtdosis von zuletzt 113mg/qm KO. Abgesehen von einem Antiemetikum erhielt Frau A. keine Begleitmedikation.

Eine 2004 begonnene Behandlung mit Interferon, wurde nach drei Monaten wegen Unverträglichkeit (erhebliche Beschwerden im Bereich der

Injektionsstellen) wieder abgebrochen. Im Juli 2004 wurde die Diagnose einer AML Typ M3 (Promyelozytenleukämie) mit Nachweis einer 15/17 Translokation gestellt. Die drei zwischenzeitlich durchgeführten Chemotherapien führten bislang zu einer Teilremission.

Abbildung 5 : Verteilung der verschiedenen Formen von tAML (FAB-Klassifikation) nach Mitoxantronbehandlung bei Multipler Sklerose (n=12)

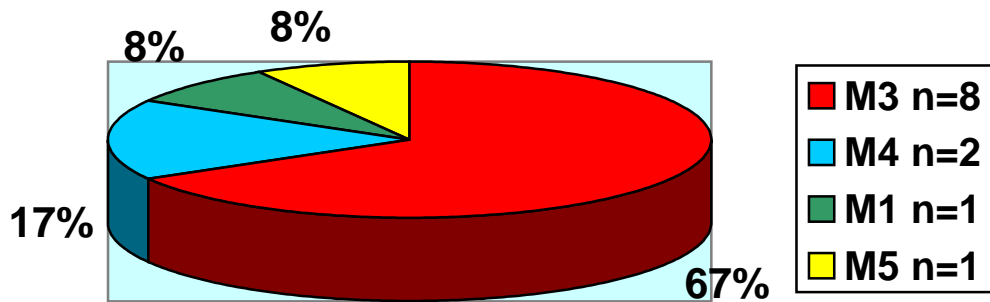


Abbildung 6 : Häufigkeit von Subtypen der AML (FAB-Klassifikation)

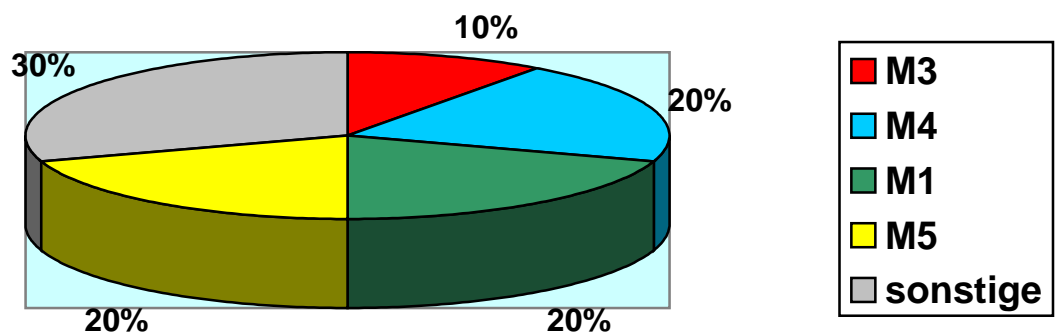


Tabelle 1 : Sekundäre Leukämien bei MS-Patienten nach Mitoxantronbehandlung

Studie	Patient	Typ Leukämie	Kumulative Mitoxantrondosis	Erkrankungsbeginn nach Beginn / Ende Mitoxantrontherapie
(Vicari et al., 1998)	M, 36	M3	~ 60mg/m <sup>2</sup>	~65 Monate ~60 Monate
(Ghalie et al., 2002b)	F, 24	unklar	70mg/m <sup>2</sup>	unklar
(Brassat et al., 2002)	F, 30	M5	80mg/m <sup>2</sup>	20 Monate 13 Monate
(Tanasescu et al., 2004)	M, 46	M1	160mg ~80mg/m <sup>2</sup>	38 Monate 3 Monate
(Heesen et al., 2003)	F, 34	M4	72mg/m <sup>2</sup>	36 Monate 5 Monate
(Goodkin, 2003)	F, 32	unklar	unklar	unklar
(Cattaneo et al., 2003)	M,56	M3	110mg/m <sup>2</sup>	42 Monate 14 Monate
(Delisse et al., 2004)	F, 49	M3	~80mg/m <sup>2</sup>	31 Monate 26 Monate
(Beaumont et al., 2003)	F,28	M3	~70mg/m <sup>2</sup>	16 Monate
(Voltz et al., 2004)	F, 45	M4	48mg/m <sup>2</sup>	~40 Monate 28 Monate
(Novoselac et al., 2004)	F, 43	M3	~70mg/m <sup>2</sup>	26 Monate 11 Monate
Neuer Fall 1	F,54	M3	110mg/m <sup>2</sup>	41 Monate 1Monat
Neuer Fall 2	F, 42	M3	50mg/m <sup>2</sup>	37 Monate 9 Monate
Neuer Fall 3	F, 47	M3	113mg/m <sup>2</sup>	40 Monate 13 Monate

Erfasst man alle vierzehn jetzt publizierten Fälle von therapieinduzierten akuten myeloischen Leukämien entsteht folgendes Bild:

Es handelt sich um drei Männer und elf Frauen, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (tAML) ist 40,3 Jahre (24 – 56 Jahre, SD  $\pm$  9,5). Bei zwölf der vierzehn Fälle ist die AML Typisierung bekannt, wobei acht mal (66%) eine M3-Leukämie, zweimal Typ M4 und je einmal ein Typ M1 sowie ein Typ M5 diagnostiziert wurden (siehe auch Abb.5 ). Die durchschnittliche Dauer der Mitoxantronbehandlung beträgt 21,2 Monate (5-40 Monate, SD  $\pm$  12,1). Die Diagnose wurde im Durchschnitt 16,6 Monate (1 – 60 Monate, SD  $\pm$  15,2) nach der letzten Mitoxantrongabe gestellt.

Es errechnet sich für die betroffenen Patienten, von denen die kumulative Dosis bekannt ist (n = 13) eine durchschnittliche kumulative Gesamtdosis von 77,9 mg/m<sup>2</sup> KO (48–113mg/m<sup>2</sup> KO, SD  $\pm$  20,6).



#### **4. Retrospektive Auswertung von 135 Fällen einer Mitoxantron-behandlung in der Praxis**

Es werden retrospektiv die Daten der 135 Patienten welche seit 1999 in der Praxis ambulant mit Mitoxantron behandelt wurden und noch werden erfasst (vgl. Tabelle 2). Es handelt sich dabei um 86 Frauen (64 Prozent) und 49 Männer (36 Prozent). Das durchschnittliche Alter der Patienten zu Beginn der Mitoxantronbehandlung war 40 Jahre. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei um sekundär chronisch-progrediente Verlaufsformen der MS.

Im Regelfall erhielten die Patienten nach internistischer Abklärung (Echokardiographie) zu Beginn der Behandlung 5mg/m<sup>2</sup> KO Mitoxantron als Kurzinfusion. Diese Dosis wurde bei guter Verträglichkeit nach einem Monat erneut verabreicht. Anschließend wurden für das erste Jahr Dosisintervalle von drei Monaten gewählt, danach vergrößerte sich der Abstand zwischen den Mitoxantrongaben auf sechs Monate. Die Behandlung wurde abhängig von den Nebenwirkungen und vom Behandlungserfolg fortgeführt. Falls erforderlich wurden größere Behandlungsintervalle gewählt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug dabei 19 Monate.

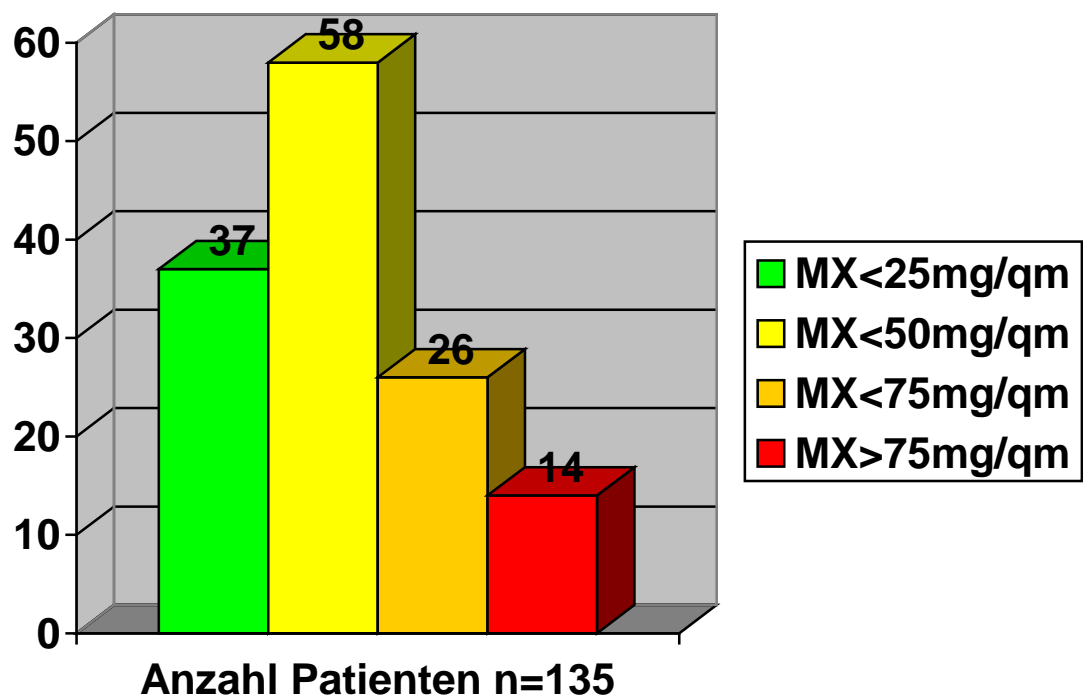
Aufgrund des ambulanten Rahmens der Praxis wurde die Dosierung von 5mg/qm KO meist beibehalten, da so eine bessere Verträglichkeit der Therapie wahrscheinlich ist. Ein Teil der Patienten erhielt jedoch auch bis zu 12mg/qm KO Mitoxantron pro Behandlungszyklus. Die durchschnittliche kumulative Dosis lag bei den Männern bei 41,0 mg/qm KO, bei den Frauen bei 40,7 mg/qm KO.

Tabelle 2 : Patientendaten

Patienten	n =135	Alter zu Behandlungsbeginn In Jahren	durchschnittliches Behandlungsintervall in Monaten	Kumulative Dosis in mg/qm KO
Frauen	n = 86	40 (19 - 63)	19 (0 - 65)	40,7 (6 - 112)
Männer	n = 49	40 (20 - 58)	19 (0 - 48)	41,0 (10 - 80)

95 Patienten (70%) erhielten eine kumulative Gesamtdosis von weniger als 50mg/qm KO, 40 Patienten (30%) erreichten eine Gesamtdosis von 50 mg/qm oder mehr (vgl. Abbildung 7). Nur zehn Prozent der Patienten erhielt eine Gesamtdosis von über 75mg/qm KO.

Abbildung 7: Verteilung der kumulativen Gesamtdosis bei den in der Praxis mit Mitoxantron (MX) behandelten Patienten



## 5. Darstellung der Ergebnisse

Die erhobenen Daten können den vorhandenen Daten der gesammelten Erkrankungsfälle gegenübergestellt werden:

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Daten:

	Patienten die in der Praxis mit Mitoxantron behandelt wurden	Patienten mit sekundärer AML nach Mitoxantronbehandlung
Anzahl Patienten gesamt	n = 134*	n = 14
Frauen	n = 85 (63%)	n = 11 (79%)
Männer	n = 49 (37%)	n = 3 (21%)
Alter zu Therapiebeginn	40 Jahre	37 Jahre
Behandlungsdauer in Monaten	19,3 (SD ± 13,3)	21,2 (n = 11)** (SD ± 12,1)
Kumulative Dosis Frauen	40,7mg/qm KO (SD ± 25,4)	76,3 (48-113) mg/qm KO (n = 10)*** (SD ± 12,1)
Kumulative Dosis Männer	41, 0 mg/m <sup>2</sup> KO (SD ± 17,9)	83,3 (60 –110) mg/qm KO (n = 3)

\* der Fall der erkrankten Patientin ist bei den Patienten mit sekundärer Leukämie nach Mitoxantronbehandlung erfasst

\*\* In drei Fällen ist die genaue Behandlungsdauer unklar

\*\*\* In einem Fall ist die kumulative Gesamtdosis nicht bekannt

Bei einem Erkrankungsfall in einer definierten Population von 135 Patienten errechnet sich eine statistische Wahrscheinlichkeit von 0,7 Prozent für das Auftreten eine sekundären Leukämie nach Behandlung mit Mitoxantron. Das 95% Konfidenzintervall erstreckt sich dabei von 0,2 Prozent – 3,9 Prozent.

Betrachtet man lediglich die Patienten die mehr als 50mg Mitoxantron / qm KO erhalten haben, ist die statistische Wahrscheinlichkeit 2,5 Prozent (1:40) für das untersuchte Kollektiv.

Nimmt man die Erkrankungsfälle aus definierten Populationen (VOLTZ et al., 2004), errechnet sich jetzt eine kumulative Inzidenz von 0,24 Prozent (6:2471).

## **6. Diskussion der Ergebnisse**

Die Therapie mit dem Immunsuppressivum Mitoxantron in der Multiplen Sklerose ist ein inzwischen etabliertes und wie in zahlreichen Studien belegt, wirksames Verfahren. Insbesondere in der Behandlung der chronisch-progredienten Verlaufsformen der Erkrankung gibt es bislang keine echten Alternativen.

Als wichtigste langfristige unerwünschte Wirkung der Behandlung galt bislang die Kardiotoxizität der Substanz (Gonsette, 1996; Gonsette, 2003). 2002 wurde das Medikament zur Behandlung der Multiplen Sklerose in Europa zugelassen. Im selben Jahr wurde die erste Untersuchung veröffentlicht, die sich mit dem Risiko therapieinduzierter akuter myeloischer Leukämien bei MS-Patienten nach Mitoxantronbehandlung befasste (Ghalie et al., 2002b). Bis dahin waren drei Fälle sekundärer Leukämien bekannt. Es folgten mehrere Einzelfallberichte (Beaumont et al., 2003; Cattaneo et al., 2003; Delisse et al., 2004; Goodkin, 2003; Heesen et al., 2003; Jaster et al., 2003; Novoselac et al., 2004; Tanasescu et al., 2004; Voltz et al., 2004), so dass sich die Zahl der bislang publizierten Fälle von tAML nach Mitoxantronbehandlung bei MS-Patienten bis Ende 2004 auf elf addierte. In der vorliegenden Arbeit werden drei weitere neue Fälle vorgestellt.

Alle drei Patienten leben in Bayern (wie im übrigen wohl auch die Patientin in der von Volz, Starck et al. 2004 veröffentlichten Untersuchung). Die Diagnose einer sekundären AML wurde jeweils in den beiden letzten Jahren gestellt. Ob im gleichen Zeitraum in dieser Region noch weitere Erkrankungsfälle aufgetreten sind, ist zumindest möglich, wenn nicht sogar sehr wahrscheinlich.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Mitoxantron bei den später erkrankten Patienten beträgt 21 Monate. Im Mittel wurde 17 Monate nach Therapieende die Diagnose einer tAML gestellt. Dementsprechend sind ausreichend lange Beobachtungszeiträume zur Risikoabschätzung notwendig. Während sich die erkrankten Patienten bezüglich ihres Alters und der Dauer der Mitoxantronbehandlung nicht maßgeblich von den Patienten unterscheiden, die

ebenfalls mit Mitoxantron behandelt wurden (Patienten aus der Praxis), finden sich Unterschiede in der Geschlechterverteilung und vor allem bei der kumulativen Dosis. Frauen erkranken doppelt so häufig an MS wie Männer. Dieses Geschlechterverhältnis spiegelt sich in etwa bei den Mitoxantronpatienten in der Praxis wieder (Frauen:Männer 1,8:1). In der Gruppe der an tAML erkrankten Patienten liegt das Verhältnis bei 3,7:1 (Frauen:Männer). Dabei ist jedoch die Anzahl ( $n = 14$ ) der bekannten Erkrankungsfälle gering.

Interessanter scheint der Unterschied bezüglich der unterschiedlichen kumulativen Gesamtdosis in beiden Gruppen zu sein. Bei den erkrankten Patienten beträgt die durchschnittliche kumulative Dosis 78mg/qm KO (48-113mg/qm KO) während die Patienten in der Vergleichsgruppe (Patienten der Praxis) lediglich eine durchschnittliche kumulative Dosis von 41mg/qm KO erhalten haben. In anderen Untersuchungen lagen die durchschnittlichen kumulativen Dosen zwischen 43mg/qm KO und 70mg/qm KO (Ghalie et al., 2002b). Von den in der Praxis behandelten Patienten haben nur 40 (30 Prozent) von insgesamt 135 eine kumulative Dosis von über 50mg/qm KO erreicht, davon nur 14 (10 Prozent) Patienten eine Dosis von mehr als 75mg/qm KO. Es ist wahrscheinlich, dass auch in den anderen Untersuchungen der Anteil der Patienten, die höhere kumulative Dosierungen verabreicht bekommen haben, erheblich unter der Gesamtzahl der in diesen Studien aufgenommenen Patienten liegt. Sollte tatsächlich ein Zusammenhang zwischen der Höhe der kumulativen Dosis und der Erkrankungswahrscheinlichkeit für tAML bestehen, wie es die vorliegenden Daten nahe legen, sollte dieser mögliche Zusammenhang nochmals eingehender untersucht werden, da sich dann für höhere Dosierungen neue und höhere Risikowahrscheinlichkeiten errechnen würden.

Dosisvergleichsstudien für die Behandlung der Multiplen Sklerose mit Mitoxantron liegen bislang nicht vor. Die bisherigen Dosierungsempfehlungen (Gonsette, 2003) orientieren sich zum einen an der bislang hauptsächlich befürchteten Nebenwirkung (Kardiotoxizität), zum anderen an der in Studien verwendeten Dosierung von 12mg/qm KO (Hartung et al., 2002). Die in einer

der Vergleichsgruppen verwendete Dosierung von 5mg/qm KO zeigte ebenfalls signifikante Therapieeffekte im Vergleich zur Plazebogruppe (vgl. Abbildung 3). Insofern wären Dosierungsschemata mit niedrigeren Einzeldosen und im Endeffekt geringeren kumulativen Dosen überlegenswert. Sicher ist es derzeit nicht möglich, eine exakte „kritische Schwellendosis“ festzulegen. Die geringste kumulative Dosis bei den später an tAML erkrankten Patienten ist derzeit 48mg/qm KO (Voltz et al., 2004). Vielleicht wäre in Anlehnung an die Empfehlung von Gonsette (Gonsette, 2003) ein „sicheres“ Behandlungsprofil zu erzielen, wenn anstatt der 12mg/qm KO jeweils 5mg/qm KO mit einer dreimonatigen Induktionssphase und anschließend dreimonatigen Behandlungsintervallen gewählt würde. Die maximale kumulative Dosis für eine zweijährige Behandlung liegt so bei 50mg/qm KO.

Abbildung 8: Vorschlag Dosierungsschema mit reduzierter Mitoxantrondosis:

Behandlungsintervall in Monaten	0	1	1	3	3	3	3	3	3	3
Kumulative Dosis in mg/qm KO	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50

Unsicher bleibt, ob der Zeitabstand zwischen den Einzelgaben eine Bedeutung für die Entstehung von tAML haben kann. Auch die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive ist zweifelhaft.

Weshalb die eher seltene Unterform der Promyelozytenleukämie (FAB-Typ M3) bei den bislang diagnostizierten Fällen von tAML bei MS-Patienten häufiger auftritt (vgl. Abbildungen 5 und 6) ist ebenfalls noch nicht geklärt.

Es liegen also vielleicht gute Gründe vor in Anlehnung an Gonsette (1996) zu schreiben:

*Die Schattenseite von Mitoxantron ist das Risiko an sekundären Leukämien zu erkranken.*

Bislang besteht keine allgemeine Aufklärungspflicht, bezüglich des Risikos einer sekundären AML nach Mitoxantronbehandlung bei MS.

In der Produktinformation heißt es unter *Nebenwirkungen*:...Die Kombination von Topoisomerase-II-Inhibitoren mit anderen Zytostatika, vor allem auch mit der Strahlentherapie, wurde mit Fällen von AML und MDS in Zusammenhang gebracht. Das potentielle Risiko, dass die Patienten in der Folge maligne Erkrankungen (Leukämien) entwickeln, kann mangels der geringen Erfahrung noch nicht abgeschätzt werden....“.

Leider treten seltene und schwerwiegende unerwünschte Wirkungen einer Therapie manchmal erst außerhalb von Zulassungsstudien auf. Dies gilt umso mehr, wenn es sich um Nebenwirkungen handelt, die sich erst nach längeren Zeitspannen manifestieren, oder um Nebenwirkungen die unter Umständen multifaktoriell (zum Beispiel: Dosis + Disposition +?) bedingt sind.

Ein hohes Therapierisiko ist bei Chemotherapien in der Onkologie aufgrund der Grunderkrankungen, die unbehandelt zum Tode führen würden, gewiss eher zu vertreten. Bei MS-Patienten muss die Entscheidung für ein solche Therapie dagegen noch gründlicher abgewogen werden. In jedem Fall müssten die Patienten über solche Therapierisiken vor Behandlungsbeginn aufgeklärt werden.

Eine Erfassung aller tatsächlichen Erkrankungsfälle von sekundären Leukämien nach Mitoxantronbehandlung bei MS-Patienten liegt bislang nicht vor. Vermutlich wurden nicht alle Erkrankungsfälle mit der Mitoxantronbehandlung in Verbindung gebracht, bzw. haben die behandelnden Neurologen von einem Teil der Fälle nicht Kenntnis erhalten. Vielleicht wären hier die gut geführten onkologischen Datenbanken ein geeigneter Informationspool um eventuelle weitere Erkrankungsfälle dokumentieren zu können.

Dies wäre sicher ebenso wünschenswert, wie die Suche nach weiteren Behandlungsoptionen, gerade für die chronisch-progredienten Verlaufsformen der Multiplen Sklerose.



## **7.Zusammenfassung**

Mitoxantron ist seit 2002 zur Behandlung der Multiplen Sklerose in Europa zugelassen. Im selben Jahr erschien die erste Untersuchung, die sich eingehend mit dem Risiko sekundärer Leukämien nach Mitoxantronbehandlung bei MS-Patienten befasst (Ghalie et al., 2002b). Damals wurde das Erkrankungsrisiko mit 0,07 Prozent angegeben und als sehr gering eingestuft. Die Autoren gaben zu Bedenken, dass diese Aussage jedoch nur für kumulative Dosierungen unter 60mg/qm Körperoberfläche gelte und zur genaueren Einschätzung längere Beobachtungszeiträume notwendig wären. In den folgenden Jahren wurden vor allem Kasuistiken publiziert, die Zahl der bekannten Erkrankungsfälle stieg auf elf an. In neueren Veröffentlichungen wird eine Inzidenz für tAML nach Mitoxantronbehandlung mit 0,21 bis 0,25 Prozent angegeben (Gonsette, 2003; Voltz et al., 2004).

In der vorliegenden Arbeit werden drei neue Fälle von tAML nach Mitoxantronbehandlung bei MS-Patienten vorgestellt. Beim ersten Fall handelt es sich um eine Patientin die hier in der MS-Schwerpunktpraxis von Prof. Dr. Dr. Franke behandelt wurde. Von den beiden weiteren Fällen erhielten wir eher zufällig Kenntnis. Die Daten der somit 14 Fälle von tAML werden mit denen der MS-Patienten aus der Praxis verglichen, die zwischen 1999 und 2004 ebenfalls mit Mitoxantron behandelt worden waren. Dabei fällt auf, dass die durchschnittliche kumulative Dosis der erkrankten Patienten (78mg/qm KO) etwa doppelt so hoch ist wie im Vergleichskollektiv (41mg/qm KO). Nur ein Drittel der Patienten der Vergleichsgruppe erhielt eine kumulative Dosis von mehr als 50mg/qm KO. Es ist naheliegend, dass auch in früheren Untersuchungen nur ein Teil der Patienten Dosierungen erhielt, die oberhalb einer „kritischen Schwelle“ liegen. Eine exakte Festlegung dieser „kritischen Schwelle“ ist nicht möglich, die niedrigste kumulative Dosis bei den erkrankten Patienten liegt derzeit bei 48mg/qm KO. In jedem Fall erscheinen zumindest für höhere Dosierungen das tatsächliche Erkrankungsrisiko deutlich höher zu sein als bislang angenommenen. Nimmt man den Erkrankungsfall aus der

definierten Population der in der Praxis behandelten Patienten errechnet sich eine Inzidenz von 0,7 Prozent (95% Konfidenzintervall: 0,2% - 3,9%). Die Dosierung ist hierbei noch nicht berücksichtigt.

Auffällig ist auch der relativ hohe Anteil an Promyelozytenleukämien bei den erkrankten Patienten.

Eine möglichst vollständige Erfassung aller Erkrankungsfälle wäre wünschenswert. Es bleibt zu prüfen, ob die Behandlung der MS mit reduzierten Mitoxantrondosen ebenfalls erfolgreich ist. Die Aufklärung der Patienten über das Therapierisiko ist unbedingt notwendig.

**Verzeichnis Abkürzungen:**

MS:	Multiple Sklerose
RR-MS:	schubförmig-remittierender Verlauf
PP-MS:	primär chronisch-progredienter Verlauf
SP-MS:	sekundär chronisch progredienter Verlauf
PR-MS:	schubförmig-progredienter Verlauf
MX:	Mitoxantron
AML:	akute myeloische Leukämie
TAML:	therapieinduzierte akute myeloische Leukämie
MDS:	Myelodysplastisches Syndrom
EAE:	experimentelle allergische Encephalopathie
KO:	Körperoberfläche
EDSS:	Expanded Disability Status Scale (Kurtzke, 1983)
GA:	Glatimeracetat
CGS:	Glucocortikosteroide
DNS:	Desoxyribonukleinsäure
FDA:	Food and Drug Association
FAB:	French-American-British-Group
SD:	Standartabweichung

**LITERATUR:**

- Achiron, A., Gabbay, U., Gilad, R., Hassin-Baer, S., Barak, Y., Gornish, M., Elizur, A., Goldhammer, Y., Sarova-Pinhas, I., 1998. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 50, 398-402.
- Achiron, A., Rotstein, Z., Noy, S., Mashiach, S., Dulitzky, M., Achiron, R., 1996. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 243, 25-28.
- Andersen, M.K., Larson, R.A., Mauritzson, N., Schnittger, S., Jhanwar, S.C., Pedersen-Bjergaard, J., 2002. Balanced chromosome abnormalities inv(16) and t(15;17) in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer* 33, 395-400.
- Bastianello, S., Pozzilli, C., D'Andrea, F., Millefiorini, E., Trojano, M., Morino, S., Gasperini, C., Bozzao, A., Gallucci, M., Andreula, C., 1994. A controlled trial of mitoxantrone in multiple sclerosis: serial MRI evaluation at one year. *Can J Neurol Sci* 21, 266-270.
- Beaumont, M., Sanz, M., Carli, P.M., Maloisel, F., Thomas, X., Detourmignies, L., Guerci, A., Gratecos, N., Rayon, C., San Miguel, J., Odriozola, J., Cahn, J.Y., Huguet, F., Vekhof, A., Stamatoulas, A., Dombret, H., Capote, F., Esteve, J., Stoppa, A.M., Fenaux, P., 2003. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 21, 2123-2137.
- Beaumont M., L.J., Simonnet E., et al, 2000. Therapy related acute promyelocytic leukemia (tAPL): Increasing incidence, especially after non Hodgkin´s lymphoma (NHL) treated intensively? *Blood* 96, 321a.
- Beer, M., Sandstede, J., Weilbach, F., Spindler, M., Buchner, S., Krug, A., Kostler, H., Pabst, T., Kenn, W., Landschutz, W., von Kienlin, M., Toyka, K.V., Ertl, G., Gold, R., Hahn, D., 2001. Cardiac metabolism and function in patients with multiple sclerosis: a combined <sup>31</sup>P-MR-spectroscopy and MRI study. *Rofo* 173, 399-404.
- Bornstein, M.B., Miller, A., Slagle, S., Weitzman, M., Drexler, E., Keilson, M., Spada, V., Weiss, W., Appel, S., Rolak, L., et al., 1991. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 41, 533-539.
- Brassat, D., Recher, C., Waubant, E., Le Page, E., Rigal-Huguet, F., Laurent, G., Edan, G., Clanet, M., 2002. Therapy-related acute myeloblastic leukemia after mitoxantrone treatment in a patient with MS. *Neurology* 59, 954-955.
- Canadian-Cooperative-Multiple-Sclerosis-Group, 1991. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 337, 441-446.

- Carli, P.M., Sgro, C., Parchin-Geneste, N., Isambert, N., Mugneret, F., Girodon, F., Maynadie, M., 2000. Increase therapy-related leukemia secondary to breast cancer. *Leukemia* 14, 1014-1017.
- Cattaneo, C., Almicci, C., Borlenghi, E., Motta, M., Rossi, G., 2003. A case of acute promyelocytic leukaemia following mitoxantrone treatment of multiple sclerosis. *Leukemia* 17, 985-986.
- Chaplain, G., Milan, C., Sgro, C., Carli, P.M., Bonithon-Kopp, C., 2000. Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 18, 2836-2842.
- Cohen, J.A., Cutter, G.R., Fischer, J.S., Goodman, A.D., Heidenreich, F.R., Kooijmans, M.F., Sandrock, A.W., Rudick, R.A., Simon, J.H., Simonian, N.A., Tsao, E.C., Whitaker, J.N., 2002. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 59, 679-687.
- Comi, G., Filippi, M., Barkhof, F., Durelli, L., Edan, G., Fernandez, O., Hartung, H., Seeldrayers, P., Sorensen, P.S., Rovaris, M., Martinelli, V., Hommes, O.R., 2001. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 357, 1576-1582.
- Confavreux, C., Saddier, P., Grimaud, J., Moreau, T., Adeleine, P., Aimard, G., 1996. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 46, 1607-1612.
- Cursiefen, S., Flachenecker, P., Rieckmann, P., Toyka, K.V., 1999. [Mitoxantrone (Novantron) in therapy of severe multiple sclerosis. A retrospective study of 15 patients]. *Nervenarzt* 70, 723-731.
- Delisse, B., de Seze, J., Mackowiak, A., N'Kendjuo, J.B., Verier, A., Derepeer, O., Boisselier, C., Devos, P., Hautecoeur, P., Vermersch, P., 2004. Therapy related acute myeloblastic leukaemia after mitoxantrone treatment in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler* 10, 92.
- Drouin, E., Nataf, S., Lande, G., Louboutin, J.P., 1998. Abnormalities of cardiac repolarization in multiple sclerosis: relationship with a model of allergic encephalomyelitis in rat. *Muscle Nerve* 21, 940-942.
- Edan, G., Miller, D., Clanet, M., Confavreux, C., Lyon-Caen, O., Lubetzki, C., Brochet, B., Berry, I., Rolland, Y., Froment, J.C., Cabanis, E., Iba-Zizen, M.T., Gandon, J.M., Lai, H.M., Moseley, I., Sabouraud, O., 1997. 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.
- European-Study-Group, 1998. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 352, 1491-1497.

- Fazekas, F., Deisenhammer, F., Strasser-Fuchs, S., Nahler, G., Mamoli, B., 1997. Treatment effects of monthly intravenous immunoglobulin on patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: further analyses of the Austrian Immunoglobulin in MS study. *Mult Scler* 3, 137-141.
- Felix, C.A., 1998. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta* 1400, 233-255.
- Fidler, J.M., DeJoy, S.Q., Gibbons, J.J., Jr., 1986. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 137, 727-732.
- Ghalie, R.G., Edan, G., Laurent, M., Mauch, E., Eisenman, S., Hartung, H.P., Gonsette, R.E., Butine, M.D., Goodkin, D.E., 2002a. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 59, 909-913.
- Ghalie, R.G., Mauch, E., Edan, G., Hartung, H.P., Gonsette, R.E., Eisenmann, S., Le Page, E., Butine, M.D., De Goodkin, D.E., 2002b. A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler* 8, 441-445.
- Gonsette, D., 1989. Mitoxantrone, a new immunosuppressive agent in multiple sclerosis, *Recent advances in multiple sclerosis therapy*. 161-164.
- Gonsette, R.E., 1996. Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1, 329-332.
- Gonsette, R.E., 2003. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: when and how to treat? *J Neurol Sci* 206, 203-208.
- Gonsette, R.E., 2004. A comparison of the benefits of mitoxantrone and other recent therapeutic approaches in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 5, 747-765.
- Goodkin, D.E., 2003. Therapy-related leukemia in mitoxantrone treated patients. *Mult Scler* 9, 426.
- Goodkin, D.E.a.t.N.S.G., 2000. The North American Study of interferon beta 1-b in secondary progressive multiple sclerosis, clinical and MRI results of a 3-year randomized controlled trial. *Neurology* 54, 2352.
- Goodkin, D.E.e.a., 1995. Low-dose (7,5) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 37 37, 30-40.
- Goodkin, P.L., Ellison, G.W., Ghezzi, A., Goodkin, D.E., Hughes, R.A., McPherson, K., Mertin, J., Milanese, C., 1991. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 338, 1051-1055.
- Grauer, O., Offenhausser, M., Schmidt, J., Toyka, K.V., Gold, R., 2001. [Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations]. *Nervenarzt* 72, 577-589.

- Haas, J., 2000. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler* 6 Suppl 2, S18-20; discussion S33.
- Hartung, H.P., Gonsette, R., Konig, N., Kwiecinski, H., Guseo, A., Morrissey, S.P., Krapf, H., Zwingers, T., 2002. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 360, 2018-2025.
- Heesen, C., Bruegmann, M., Gbdamosi, J., Koch, E., Monch, A., Buhmann, C., 2003. Therapy-related acute myelogenous leukaemia (t-AML) in a patient with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Mult Scler* 9, 213-214.
- IFNB, 1993. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 43, 655-661.
- IFNB, 1995. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 45, 1277-1285.
- Jacobs, L., Johnson, K.P., 1994. A brief history of the use of interferons as treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 51, 1245-1252.
- Jacobs, L.D., Beck, R.W., Simon, J.H., Kinkel, R.P., Brownscheidle, C.M., Murray, T.J., Simonian, N.A., Slasor, P.J., Sandrock, A.W., 2000. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343, 898-904.
- Jacobs, L.D., Cookfair, D.L., Rudick, R.A., Herndon, R.M., Richert, J.R., Salazar, A.M., Fischer, J.S., Goodkin, D.E., Granger, C.V., Simon, J.H., Alam, J.J., Bartoszak, D.M., Bourdette, D.N., Braiman, J., Brownscheidle, C.M., Coats, M.E., Cohan, S.L., Dougherty, D.S., Kinkel, R.P., Mass, M.K., Munschauer, F.E., 3rd, Priore, R.L., Pullicino, P.M., Scherokman, B.J., Whitham, R.H., et al., 1996. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39, 285-294.
- Jaster, J.H., Niell, H.B., Dohan, F.C., Jr., Smith, T.W., 2003. Therapy-related acute myeloblastic leukemia after mitoxantrone treatment in a patient with MS. *Neurology* 60, 1399-1400; author reply 1400.
- Johnson, 2002. Results of the long-term (eight years) prospective, open-label trial of glatiramer acetate for relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 58, A458.
- Johnson, K.P., Brooks, B.R., Cohen, J.A., Ford, C.C., Goldstein, J., Lisak, R.P., Myers, L.W., Panitch, H.S., Rose, J.W., Schiffer, R.B., 1995. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 45, 1268-1276.

- Kappos, L., Patzold, U., Dommasch, D., Poser, S., Haas, J., Krauseneck, P., Malin, J.P., Fierz, W., Graffenried, B.U., Gugerli, U.S., 1988. Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis--results of the German multicenter study. *Ann Neurol* 23, 56-63.
- Kaufman, D.I., Trobe, J.D., Eggenberger, E.R., Whitaker, J.N., 2000. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54, 2039-2044.
- Keefe, D.L., 2001. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Semin Oncol* 28, 2-7.
- Kroger, N., Zander, A.R., Martinelli, G., Ferrante, P., Moraleda, J.M., Da Prada, G.A., Demirer, T., Socie, G., Rosti, G., 2003. Low incidence of secondary myelodysplasia and acute myeloid leukemia after high-dose chemotherapy as adjuvant therapy for breast cancer patients: a study by the Solid Tumors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol* 14, 554-558.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444-1452.
- Lhermitte, F., Marteau, R., Rouillet, E., 1984. Not so benign long-term immunosuppression in multiple sclerosis? *Lancet* 1, 276-277.
- Linassier, C., Barin, C., Calais, G., Letortorec, S., Bremond, J.L., Delain, M., Petit, A., Georget, M.T., Cartron, G., Raban, N., Benboubker, L., Leloup, R., Binet, C., Lamagnere, J.P., Colombat, P., 2000. Early secondary acute myelogenous leukemia in breast cancer patients after treatment with mitoxantrone, cyclophosphamide, fluorouracil and radiation therapy. *Ann Oncol* 11, 1289-1294.
- Mauch, E., Kornhuber, H.H., Krapf, H., Fetzer, U., Laufen, H., 1992. Treatment of multiple sclerosis with mitoxantrone. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242, 96-102.
- Millefiorini, E., Gasperini, C., Pozzilli, C., D'Andrea, F., Bastianello, S., Trojano, M., Morino, S., Morra, V.B., Bozzao, A., Calo, A., Bernini, M.L., Gambi, D., Prencipe, M., 1997. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 244, 153-159.
- Milligan, N.M., Newcombe, R., Compston, D.A., 1987. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50, 511-516.
- Multiple-Sklerosis-Study-Group, 1990. Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann Neurol* 27, 591-605.
- Nagele, H., Castel, M.A., Deutsch, O., Wagner, F.M., Reichensperner, H., 2004. Heart transplantation in a patient with multiple sclerosis and mitoxantrone-induced cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 23, 641-643.



- Noseworthy, J.H., Hopkins, M.B., Vandervoort, M.K., Karlik, S.J., Lee, D.H., Penman, M., Rice, G.P., Grinwich, K.D., Cauvier, H., Harris, B.J., 1993. An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. *Neurology* 43, 1401-1406.
- Novoselac, A.V., Reddy, S., Sanmugarajah, J., 2004. Acute promyelocytic leukemia in a patient with multiple sclerosis following treatment with mitoxantrone. *Leukemia* 18, 1561-1562.
- Olindo, S., Guillon, B., Helias, J., Phillibert, B., Magne, C., Feve, J.R., 2002. Decrease in heart ventricular ejection fraction during multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 9, 287-291.
- Orvieto, R., Achiron, R., Rotstein, Z., Noy, S., Bar-Hava, I., Achiron, A., 1999. Pregnancy and multiple sclerosis: a 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 82, 191-194.
- OWIMS, 1999. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology* 53, 679-686.
- Pai, V.B., Nahata, M.C., 2000. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 22, 263-302.
- Pangalis, G.A., Vassilakopoulos, T.P., Michalis, E., Roussou, P., Vrakidou, E., Repousis, P., Angelopoulou, M.K., Siakantaris, M.P., Korantzis, J., Symeonidis, A., Grigorakis, V., Stefanoudakis, E., Stamatellou, M., Bourantas, K.L., Kalmantis, T., Christopoulos, G., Kokkinis, G., Mihalakeas, I., Papayiannis, A., 2003. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 44, 635-644.
- PRISMS, 1998. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 352, 1498-1504.
- Pui, C.H., Relling, M.V., 2000. Topoisomerase II inhibitor-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 109, 13-23.
- Puri, H.C., Campbell, R.A., 1977. Cyclophosphamide and malignancy. *Lancet* 1, 1306.
- Rieckmann, P., Toyka, K.V., 2002. [Immunomodulatory staged therapy of multiple sclerosis. New aspects and practical applications, March 2002]. *Nervenarzt* 73, 556-563.
- Rohrbach, K., Städt et al., 1988. Intrathecal versus oral corticosteroid therapy of spinal symptoms in multiple sclerosis: a double blind controlled trial. *Neurology* 38, 256.
- Rothfelder, U., Neu, I., Pelka, R., 1982. [Therapy of multiple sclerosis with immunoglobulin G]. *MMW Munch Med Wochenschr* 124, 74-78.

- Rudge, P., Koetsier, J.C., Mertin, J., Mispelblom Beyer, J.O., Van Walbeek, H.K., Clifford Jones, R., Harrison, J., Robinson, K., Mellein, B., Poole, T., 1989. Randomised double blind controlled trial of cyclosporin in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52, 559-565.
- Saso, R., Kulkarni, S., Mitchell, P., Treleaven, J., Swansbury, G.J., Mehta, J., Powles, R., Ashley, S., Kuan, A., Powles, T., 2000. Secondary myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia following mitoxantrone-based therapy for breast carcinoma. *Br J Cancer* 83, 91-94.
- Schuller, E., Govaerts, A., 1983. First results of immunotherapy with immunoglobulin G in multiple sclerosis patients. *Eur Neurol* 22, 205-212.
- Scott, L.J., Figgitt, D.P., 2004. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 18, 379-396.
- Seiter, K., Feldman, E.J., Sreekantaiah, C., Pozzuoli, M., Weisberger, J., Liu, D., Papageorgio, C., Weiss, M., Kancherla, R., Ahmed, T., 2001. Secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplasia without abnormalities of chromosome 11q23 following treatment of acute leukemia with topoisomerase II-based chemotherapy. *Leukemia* 15, 963-970.
- Sorensen, P.S., Wanscher, B., Jensen, C.V., Schreiber, K., Blinkenberg, M., Ravnborg, M., Kirsmeier, H., Larsen, V.A., Lee, M.L., 1998. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 50, 1273-1281.
- Soukop, W., Tschabitscher, H., 1986. [Gamma globulin therapy in multiple sclerosis. Theoretical considerations and initial clinical experiences with 7S immunoglobulins in MS therapy]. *Wien Med Wochenschr* 136, 477-480.
- SPECTRIMS, 2001. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 56, 1496-1504.
- Stangel, M., Hartung, H.P., 2002. [Intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. Studies and mechanisms of action--an update]. *Nervenarzt* 73, 119-124.
- Strotmann, J.M., Spindler, M., Weilbach, F.X., Gold, R., Ertl, G., Voelker, W., 2002. Myocardial function in patients with multiple sclerosis treated with low-dose mitoxantrone. *Am J Cardiol* 89, 1222-1225.
- Tanasescu, R., Debouverie, M., Pittion, S., Anxionnat, R., Vespignani, H., 2004. Acute myeloid leukaemia induced by mitoxantrone in a multiple sclerosis patient. *J Neurol* 251, 762-763.
- Vicari, A.M., Ciceri, F., Folli, F., Lanzi, R., Colombo, B., Comi, G., Camba, L., 1998. Acute promyelocytic leukemia following mitoxantrone as single agent for the treatment of multiple sclerosis. *Leukemia* 12, 441-442.

- Voltz, R., Starck, M., Zingler, V., Strupp, M., Kolb, H.J., 2004. Mitoxantrone therapy in multiple sclerosis and acute leukaemia: a case report out of 644 treated patients. *Mult Scler* 10, 472-474.
- Walther, E.U., Hohlfeld, R., 1999. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 53, 1622-1627.
- Wang, 1987. Relationship of chemical structures of anthraquinones with their effects on the suppression of immune responses. *Int J Immunopharmac* 9, 733-739.
- Wiendl, 2003. *Behandlung der Multiple Sklerose*. Steinkopff Verlag, Darmstadt, pp. 273 - 342.
- Wolinsky, J.S., Narayana, P.A., Johnson, K.P., 2001. United States open-label glatiramer acetate extension trial for relapsing multiple sclerosis: MRI and clinical correlates. Multiple Sclerosis Study Group and the MRI Analysis Center. *Mult Scler* 7, 33-41.
- Zeeberg, 1985. Follow-up evaluation after at least two years treatment with azathioprine in double blind trial. *Euro.Neurol.* 24, 433-441.
- Ziaber, J., Chmielewski, H., Dryjanski, T., Goch, J.H., 1997. Evaluation of myocardial muscle functional parameters in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 95, 335-337.
- Zivadinov, R., Rudick, R.A., De Masi, R., Nasuelli, D., Ukmar, M., Pozzi-Mucelli, R.S., Grop, A., Cazzato, G., Zorzon, M., 2001. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 57, 1239-1247.